

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. D. Nowak

**Risikofaktoren für die Entstehung von Mammakarzinomen und
malignen Melanomen**

- Eine Pilotstudie -

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sabine Aberl

aus

München

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Nowak

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Ch. Sander
Priv. Doz. Dr. R. Weitkunat

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. rer. biol. hum. Katja Radon

Dekan: Herr Prof. Dr. Dr.h.c. Klaus Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 06.03.2003

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	7
1.1	Mammakarzinom	7
1.1.1	Epidemiologie	7
1.1.2	Gesicherte Risikofaktoren für das Mammakarzinom	8
1.2	Malignes Melanom	11
1.2.1	Epidemiologie	11
1.2.2	Gesicherte Risikofaktoren für das maligne Melanom der Haut	11
1.3	Andere mögliche Risikofaktoren für Mammakarzinome und maligne Melanome	13
1.3.1	Familien- und Bildungsstand	13
1.3.2	Hormonelle Faktoren (Östrogene, Cortison, Schilddrüsenhormone, Sonstige)	13
1.3.3	Sportverhalten	14
1.3.4	Ernährung	14
1.3.5	Umgang mit toxischen bzw. radioaktiven Materialien	14
1.3.6	Verwendung von Sonnenschutz	15
1.3.7	Nikotinkonsum	15
1.3.8	Alkoholkonsum	15
1.3.9	Atopie und dermatologische Erkrankungen	15
1.4	Melatonin	16
1.4.1	Synthese, Sekretion und Metabolismus	16
1.4.2	Wirkungen des Melatonins	19
1.5	Schichtarbeit	20
1.5.1	Nachtschichtarbeit und der Einfluß auf den Melatoninspiegel im Blut	20
1.5.2	Niederfrequente magnetische Felder und deren möglicher Einfluß auf die Melatoninproduktion	21
1.5.3	Nachtschichtarbeit als möglicher Risikofaktor für das Mammakarzinom	22
1.5.4	Nachtschichtarbeit als möglicher Risikofaktor für das maligne Melanom	22
2.	ZIELSETZUNG	24
3.	METHODEN UND MATERIAL	25
3.1	Fragebogen	25
3.1.1	Fragen zu allgemeinen Daten	25
3.1.2	Fragen zur Sozialanamnese	25
3.1.3	Fragen zu bekannten Risikofaktoren für das Mammakarzinom	25
3.1.4	Fragen zu bekannten Risikofaktoren für das maligne Melanom	26

3.1.5	Fragen zu fraglichen Risikofaktoren für das Mammakarzinom und malignes Melanom	26
3.1.6	Fragen zu Lebensgewohnheiten	26
3.1.7	Fragen zu Nachtschichtarbeit	26
3.1.8	Fragen zu allergischen und dermatologischen Erkrankungen	27
3.1.9	Angaben zum Karzinomgeschehen (Fälle) bzw. zum Grund des Aufenthaltes in der Chirurgischen Klinik (Kontrollen)	27
3.2	Informationsblatt	27
3.3	Kollektiv	28
3.3.1	Befragung	28
3.4	Telefonischer Kontakt zur Überprüfung der Reliabilität des Fragebogens	28
3.5	Statistische Methoden	29
4.	ERGEBNISSE	31
4.1	Reliabilität des Fragebogens	31
4.2	Deskriptive Daten	32
4.2.1	Responserate und Vergleich der Responder und Nonresponder	32
4.2.2	Altersverteilung	33
4.2.3	Angaben zum Karzinomgeschehen und Zeitraum zwischen Tumordiagnose und Befragung	34
4.3	Sozialanamnese	34
4.4	Bekannte Risikofaktoren für die Mammakarzinomentstehung	34
4.5	Risikofaktoren für das maligne Melanom	37
4.6	Lebensgewohnheiten	37
4.7	Nachtschichtarbeit	38
4.8	Allergische und dermatologische Erkrankungen	40
4.9	Multiple logistische Regressionsmodelle	40
4.9.1	Brustkrebs	40
4.9.2	Malignes Melanom	42
5.	DISKUSSION	45
5.1	Diskussion der Methoden	45
5.1.1	Fragebogen	45
5.1.2	Studienform	45

5.1.3	Kollektiv	46
5.2	Diskussion der Ergebnisse	48
5.2.1	Akzeptanz und Reliabilität des Fragebogens	48
5.2.2	Diskussion der Risikofaktoren für Mammakarzinom	48
5.2.3	Diskussion der Risikofaktoren für malignes Melanom	49
5.2.4	Diskussion der möglichen Risikofaktoren für beide Krebsarten	50
5.2.5	Diskussion der Lebensgewohnheiten	51
5.2.6	Diskussion der Nachtschichtarbeit	51
5.2.7	Diskussion der allergischen und dermalen Vorerkrankungen	51
6.	ZUSAMMENFASSUNG	53
7.	LITERATUR	54

Abkürzungsverzeichnis

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
DNS	Desoxyribonukleinsäure
HIOMT	Hydroxyindol-O-Methyltransferase
5HT	5-Hydroxytryptamin
Hz	Hertz
NAT	N-Acetyltransferase
n.s.	nicht signifikant
NSC	Nucleus suprachiasmaticus
OR	Odds-Ratio
UV	Ultraviolett
vs.	versus

1. Einleitung

Die Inzidenz der Krebsneuerkrankungen steigt weiter an. Dies gilt insbesondere auch für die Krebsarten Mammakarzinom und das maligne Melanom.¹

Nur einige Risikofaktoren für die Entstehung der beiden Krebsarten gelten als gesichert (siehe 1.1.2 und 1.2.2). Um weitere Präventionsmaßnahmen entwickeln zu können, ist es wichtig, möglichst viele Risikofaktoren zu ermitteln. Als ein möglicher Risikofaktor für hormonabhängige Tumoren wird das Hormon Melatonin im Zusammenhang mit elektromagnetischen Feldern und der Entstehung von Brustkrebs diskutiert. Da Schichtarbeit mit Nachtschichten die Melatoninproduktion im Organismus entscheidend beeinflusst, entstand die Frage, ob Nachtschichtarbeit mit der Entstehung des hormonabhängigen Tumors Brustkrebs oder dem fraglich hormonabhängigen Tumor malignes Melanom assoziiert sein könnte.

1.1 Mammakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Brustkrebs stellt mit jährlich 46 000 neuerkrankten Frauen bei steigender Inzidenz (100 Erkrankungen pro 100 000 Frauen) in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau dar.¹⁻⁴ So stieg beispielsweise die standardisierte Inzidenz im Saarland im Zeitraum von 1970-1997 um 44% an [Saarland-Krebsregister, <http://www.krebsregister.saarland.de>]. Neben einem Anstieg der Inzidenz bei 25-29-Jährigen⁵ nahm auch die postmenopausale Inzidenz in den letzten 20 Jahren stetig um 1-2% zu.²

Heute erkrankt weltweit jede zehnte Frau an Brustkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. 36 % der Frauen erkranken vor dem 60. Lebensjahr.^{1, 2, 6} Für knapp 26% aller Krebsneuerkrankungen und 18% aller Krebstodesfälle ist bei Frauen Brustkrebs verantwortlich.^{1-3, 6} Bei den 40-55-Jährigen stellt die Erkrankung die führende Todesursache dar.² Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 73%. Die höchste Erkrankungsrate zeichnet sich in den nördlichen europäischen Ländern ab, die niedrigste dagegen in den südlichen. Weltweit ist die höchste Mortalität in Nordamerika und den nordwesteuropäischen Ländern zu finden.^{1, 2, 6} Japan ist das einzige Industrieland mit einer niedrigen Inzidenz des Mammakarzinoms, die Inzidenz weist hier jedoch eine steigende Tendenz auf.⁷

Geht man davon aus, dass die „natürliche“ Menopause mit ca. 50 Jahren^{8, 9} eintritt, so kann man einen Unterschied in der Inzidenz für prä- und postmenopausalen Brustkrebs feststellen: für Frauen bis 40 Jahre beträgt die Inzidenz ca. 50, bis 45 Jahre knapp über 100 und bis 50 Jahre ca. 165 Fälle pro 100 000 Frauen (1987 bis 1996 im Saarland). Danach steigt die Inzidenz nur noch geringfügig an mit z.B. ca. 180 Fällen bis 55 bzw. 200 Fällen bis 60 Jahre.¹

1.1.2 Gesicherte Risikofaktoren für das Mammakarzinom

Bislang ist die Ätiologie des Mammakarzinoms nicht vollständig geklärt. Es scheint wie die meisten anderen Malignome im Sinne einer Mehrschrittkarzinogenese durch die Folge einer Kaskade von Veränderungen auf allen Regulationsebenen des Zellwachstums und der Zellproliferation begründet zu sein.⁷

Als epidemiologisch gesichert für die Entstehung des Mammakarzinoms gelten derzeit folgende Risikofaktoren:^{2, 3, 7, 10, 11}

1. Alter:

Zwischen 30 und 55 Jahren, vor allem aber ab einem Alter über 50 Jahre bzw. mit Menopausenbeginn^{3, 10, 15} nimmt die Inzidenz des Mammakarzinoms kontinuierlich zu, nach Menopausenende flacht der Anstieg ab bis hin zum Rückgang der altersspezifischen Inzidenz.⁷ Dadurch unterscheidet sich das Mammakarzinom von nicht hormonabhängigen Tumoren, die auch im höheren Alter deutlich steigende altersspezifische Inzidenz aufweisen. Interessant im internationalen Vergleich ist, daß in den Ländern mit hohen Inzidenzziffern die Alterskurven der Inzidenz in der Postmenopause ansteigen, in Ländern mit niedrigem Risiko dagegen tendenziell abfallen. Diese Beobachtung kann auf einen Kohorteneffekt in den Ländern mit niedriger Inzidenz zurückgeführt werden.¹¹

2. Frühe Menarche (<12 Jahre), späte Menopause (> 52 Jahre)^{1, 3, 4, 10, 15}:

Schon seit 1956 ist bekannt, daß das Risiko eines Mammakarzinoms durch eine frühzeitige, beidseitige Ovariectomie um ein vielfaches erniedrigt wird. Eine frühe Menarche und die damit verbundenen früh einsetzenden regelmäßigen menstruellen Zyklen bzw. die mit Zyklusunregelmäßigkeiten einhergehende späte Menopause werden als gering bis 2-fach risikosteigernd^{3, 12} betrachtet. Die Rolle der frühen Menarche und späten Menopause könnten durch die zahlreichen menstruellen Zyklen

mit nachfolgender Stimulation des Brustepithels durch Östrogen und Progesteron erklärt werden.^{3, 7}

3. Nullipara, späte Erstgebärende (> 30 Jahre):

Kinderlose Frauen haben im Vergleich zu Frauen mit mindestens einem Kind eine Risikoerhöhung um 50% an Brustkrebs zu erkranken. Je höher das Alter bei Geburt des ersten Kindes ist, desto stärker steigt auch das Risiko. Die Erstgeburt nach dem 35. Lebensjahr bedeutet ein höheres Risiko als für kinderlose Frauen.^{1, 3, 4, 5, 6, 10, 15} Eine mögliche biologische Erklärung für diese epidemiologischen Daten wäre, dass eine frühe Schwangerschaft nicht nur zu einer Stimulation des dukталen, lobulären und alveolären Gewebes führt, sondern zugleich auch die Differenzierung der epithelialen Stammzellen fördert, die dann DNS-Noxen gegenüber gewissermaßen resistent werden.⁷

4. Deutliches Übergewicht:

Postmenopausaler Brustkrebs korreliert mit dem Faktor Adipositas. Frauen mit einem Body-Mass-Index >29 zeigen bereits ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko.^{2, 4, 15, 16, 17} Eine naheliegende Erklärung ist die verstärkte Aromatisierung von androgenen Vorstufen in Östrogene im peripheren Fettgewebe (Umwandlung des Androstendions in Estron durch die Aromatase des Fettgewebes).² Dieser Zusammenhang ließ sich hingegen für prämenopausale Frauen nicht finden.¹²

5. Familiäre Belastung:

Das Auftreten des Mammakarzinoms ist ca. zwei- bis dreimal, nach anderen Literaturangaben bis zu 13-fach³ so häufig bei Frauen, die eine an Brustkrebs erkrankte Mutter oder Schwester haben. Falls Verwandte vor dem 45. Lebensjahr an beidseitigem Brustkrebs erkrankt waren, ist das Risiko noch höher.^{1, 6, 12, 13} Anhand des Schwedischen Familien-Krebsregisters wurde ein 2,1-fach erhöhtes Risiko der Nachkommen für Brustkrebs beschrieben, wenn ein Elternteil Brustkrebs hatte, ein 29,4-faches Risiko, wenn beide Elternteile von dieser Krebsart betroffen waren.¹⁴ Für Verwandtschaft zweiten Grades wurde eine bis zu 2-fache Risikoerhöhung beschrieben.³

6. Mutationsträgerinnen bezüglich der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 (Breast Cancer)-, p53-, AT- (Ataxia teleangiectatica) und pTEN- (Cowden-Syndrom)-Gene:^{3, 4}

Bei 5-10% aller Brustkrebsfälle tritt die Erkrankung nicht spontan, sondern durch eine genetische Prädisposition auf, wobei die Gene p53, AT und pTEN nur eine sehr

geringe Rolle spielen. Die auf dem Chromosom 17 bzw. 13 lokalisierten Mutationen der BRCA1- bzw. 2-Gene verursachen in der deutschen Bevölkerung zu 20-25% bzw. 15-20% das familiäre Mammakarzinom.¹⁰ Liegt eine Genmutation dieser Art vor (0,5% der weiblichen Bevölkerung³), erkranken die Betroffenen mit 45% Wahrscheinlichkeit vor dem 50. Lebensjahr bzw. mit 60-85% bis zum Alter von 75 Jahren an Brustkrebs.³

7. Atypische duktale/lobuläre Hyperplasie³:

Ein 2,5-5,3-fach erhöhtes Risiko für die Brustkrebsentstehung besteht, wenn eine gutartig proliferative atypische Hyperplasie vorliegt. Bei bereits vorhandenem lobulärem oder duktalem Carcinoma in situ ist das Risiko 6-fach und mehr erhöht.¹²

8. Hormonelle Risikofaktoren:

Östrogene haben neben Wirkungen an den Adnexen einen stimulierenden Effekt auf die Entwicklung des Stützgewebes der Brust in der Pubertät und die Proliferation der Milchgänge. Die Prognose des Mammakarzinoms wird durch Östrogengabe verschlechtert. Brustkrebs entsteht aus Gewebe, dessen Wachstum und Entwicklung normalerweise endokrin, d.h. v.a. durch Östrogene reguliert wird.^{2, 18}

9. Hormongabe:

Orale hormonelle Kontrazeption ist möglicherweise mit einem 1,2-fach erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert.^{4, 5, 6, 10} Dieser Zusammenhang scheint insbesondere auf den Östrogengehalt der Kontrazeptiva zurückzuführen zu sein.¹⁵ Ein möglicherweise höheres Risiko existiert für Frauen, die Östrogen mit Progesteron kombiniert einnehmen.¹² Dagegen existieren auch Ergebnisse, die der oralen Kontrazeption keine Risikoerhöhung zuschreiben.⁷

Bei Östrogensubstitution in der Postmenopause läßt sich eine geringe Erhöhung (1,0-1,5-fach) des Mammakarzinomrisikos nachweisen, wobei eine bis zu 5-jährige Dauer nicht mit einer Risikoerhöhung einherzugehen scheint.³ Bei familiärer Disposition erhöht eine Östrogensubstitution das Brustkrebsrisiko unabhängig von der Einnahmedauer.^{4, 7}

10. Malignom (Uterus, Ovar, Darm)¹⁰ oder frühere benigne Brusterkrankung³ in der Eigenanamnese:

Ein Endometrium- bzw. Ovarialkarzinom in der Eigenanamnese erhöht das Erkrankungsrisiko für Brustkrebs auf bis zu 2- bzw. 3-fach. Eine frühere benigne Brusterkrankung (proliferierende Mastopathie mit Atypien) steigert das Brustkrebsrisiko bis auf das 8-fache.⁷

11. Frauen mit vorbestehendem unilateralem Mammakarzinom oder Malignom der kontralateralen Brust⁵:

Frauen mit Brustkrebs haben ein 2-4-fach erhöhtes Risiko, ein Karzinom in der anderen Brust zu entwickeln.^{6, 10} Ein kontralateral bekanntes Mammakarzinom steigert das Brustkrebsrisiko sogar bis ins 10-fache.⁷

1.2 Malignes Melanom

1.2.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland knapp 3 400 Frauen und 2 900 Männer an einem malignen Melanom der Haut. Dies entspricht etwa 2% aller bösartigen Neubildungen in Deutschland. Durch ein malignes Melanom werden etwa 1% aller Krebstodesfälle verursacht. Der jährliche Anstieg der Inzidenz in Deutschland beträgt zwischen 4-8%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer und Frauen bei etwa 56 Jahren, wobei schon ab dem 20. Lebensjahr eine Erkrankungsrate zu beobachten ist. Wie auch beim Mammakarzinom liegt die höchste Inzidenz in den nördlichen europäischen Ländern. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 80% für Frauen sinkt bei bereits eingetretener Metastasierung die Überlebenswahrscheinlichkeit auf unter 10%.^{1, 19, 20, 21} Frauen sind im Vergleich zu Männern 1,5mal häufiger betroffen, wobei der Verlauf bei Frauen oftmals günstiger ist.²⁰

1.2.2 Gesicherte Risikofaktoren für das maligne Melanom der Haut

Es wird vermutet, daß die Initiation der Melanomentstehung durch ein Suszeptibilitäts-gen (vermutlich die Deletion eines Tumorsuppressorgens) für Melanome auf Chromosom 9p21 erklärt wird. Diesem folgen Mutationen bzw. Promotion durch UV-Licht.^{4, 20} Es ist noch unklar, ob die Ausbildung zahlreicher typischer und/oder atypischer Nävuszellnävi auf Effekten desselben Gens, anderer Gene oder gänzlich anderer Genese beruht. Atypische Nävuszellnävi als Zwischenform auf dem Weg der Melanomentstehung oder als Epiphänomen werden diskutiert.^{4, 20} Melanome entstehen zu einem Drittel aus Nävuszell-nävi, der Rest aus scheinbar unveränderter Haut. Ausgangspunkt sind hauptsächlich die epidermalen Anteile der Nävuszellnävi. Modulierende Effekte der Immunabwehr spielen in der Pathogenese ebenfalls eine Rolle.²⁰

Folgende Risikofaktoren gelten für die Entstehung des malignen Melanoms der Haut als gesichert:^{1, 19-21}

1. BK-Mole-Syndrom = hereditäres Syndrom dysplastischer Nävi = Nävi mit auffälligem klinischem und histologischem Bild:

Nach den Anfangsbuchstaben der beiden ersten von Clark beobachteten Familien B und K wird dieses Syndrom als BK-Mole-Syndrom, synonym auch als FAMM (familial atypical mole and melanoma)-Syndrom, bezeichnet. Das lebenslängliche Melanomrisiko betroffener Patienten beträgt nahezu 100%.^{19, 21}

2. Erworbene dysplastische pigmentierte Nävuszellnävi >5 mm:^{1, 22}

Die Zahl der Nävi >5mm wurde als bedeutendster Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms beschrieben. Das Risiko steigt zusätzlich mit höherer Anzahl dieser Nävi.²³

3. Hohe Anzahl von Pigmentmalen:^{1, 23}

Sind mehr als 50 Nävi vorhanden, steigt das Melanomrisiko des Patienten deutlich an. Für Patienten mit mehr als 50 Nävi auf der Körperoberfläche wurde ein 2- bis 3-fach höheres Risiko für die Melanomentstehung beschrieben²⁴, für >100 war das Risiko 7,6-fach erhöht.¹⁹ Weisen die Nävi ein Wachstum auf, so steigert sich das Melanomrisiko auf das 4-fache.¹⁹

4. Heller Hauttyp, rote oder blonde Haarfarbe:^{1, 4, 19, 21}

Für Personen mit Hauttyp II wurde im Vergleich zu Patienten/Personen mit Hauttyp IV ein 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms gezeigt.^{24, 25} Menschen mit rotblonden Haaren weisen ein fast 5-fach höheres Risiko gegenüber Schwarzhäutigen auf.¹⁹

5. Genetische Disposition (familiäres Auftreten):^{1, 4}

Der Erbgang bezüglich des malignen Melanoms ist autosomal-dominant mit unregelmäßiger Penetranz.²⁰ Für Nachkommen mit einem Elternteil mit Melanom wurde ein 2,7-fach erhöhtes Risiko, bei beiden Elternteilen mit dieser Krebsart ein 9,3-fach erhöhtes Risiko beschrieben, an einem Melanom zu erkranken.¹⁴ Dies entspricht in etwa den Ergebnissen einer Metaanalyse, wo ein 2,2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Melanoms gefunden wurde, wenn bereits ein Verwandter ersten Grades an dieser Krankheit erkrankt war.²⁶

6. Intensive Sonnenexposition, insbesondere in der Kindheit:^{1, 21}

In der Kinder- und Jugendzeit erfolgt eine sprunghafte Vermehrung der Nävuszellnävi,

die durch Sonnenbrände entscheidend verstärkt wird. Vermutlich erfolgen parallel die ersten Schritte der Tumorgenese.²⁰ Personen mit häufigen Sonnenbränden in der Kindheit (<12 Jahre) weisen ein 3,3-fach erhöhtes Risiko auf, an einem Melanom zu erkranken.²² Auch die Benutzung von Solarien ist mit einem erhöhten Melanomrisiko verbunden.^{4, 19}

7. Lentigo maligna als Präkanzerose:

Eine Entwicklung eines malignen Melanoms auf einer ausnahmslos an sonnenexponierten Körperstellen auftretenden Lentigo maligna mit atypischen, eventuell spindeligen Tumorzellen in der Basalschicht bis in die Follikel ist möglich.^{4, 19, 20}

8. Immunsuppression:

Immunsupprimierte Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 3- bis 8-fach erhöhtes Melanomrisiko.^{4, 19}

1.3 Andere mögliche Risikofaktoren für Mammakarzinome und maligne Melanome

Um weitere mögliche Risikofaktoren für die beiden Krebsarten zu erfassen, wurden in dieser Untersuchung neben Fragen zu Nachtschichtarbeit (siehe 1.5) folgende, in der Literatur immer wieder erscheinende Themengebiete mitaufgegriffen:

1.3.1 Familien- und Bildungsstand

Ab dem 40. Lebensjahr haben nie verheiratete Frauen im Gegensatz zu jemals Verheirateten ein bis zu 2-fach erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Weiterhin wird beschrieben, dass ein höherer sozio-ökonomischer Status für Frauen einen Risikofaktor für Brustkrebs- (bis zu 2-fache Risikoerhöhung) bzw. das maligne Melanom darstellt.^{4, 12, 20}

1.3.2 Hormonelle Faktoren (Östrogene, Cortison, Schilddrüsenhormone, Sonstige)

Bei Brustkrebspatientinnen wurde im Vergleich zu Kontrollpatientinnen ein höherer morgendlicher (11 Uhr) Cortisolspiegel im Urin festgestellt.²⁷ Bei niedrigerem Cortisolspiegel brustkrebskranker Frauen findet sich eine höhere Mortalitätsrate. Weiterhin ist die Zahl und Aktivität natürlicher Killerzellen niedriger bzw. supprimiert.²⁸

Bezüglich der Östrogeneinnahme bei Melanompatientinnen wurde beschrieben, dass Krebsfälle weniger häufig orale Kontrazeptiva genommen hatten als die Kontrollen²³ bzw. Schwangerschaft, Kontrazeptiva- oder Östrogen-Substitutions-Therapie keinen Effekt auf die Melanomentstehung haben würden.²⁹ Dagegen beschrieben andere Studien^{30, 31} eine

Erhöhung des Melanomrisikos nach Kontrazeptivaeinnahme für 10 Jahre oder länger. Ein in vitro-Versuch zeigte einen inhibierenden Effekt von Östrogen (auch Progesteron und Testosteron) auf Zellen von Melanommetastasen.³²

1.3.3 Sportverhalten

Verschiedene Studien zeigten, daß ein hohes Maß an sportlicher Betätigung mit einer niedrigeren Erkrankungsrate an Brustkrebs einhergeht¹⁷ bzw. eine leichte Risikoerhöhung für Brustkrebs bei Frauen besteht, die weniger anstrengende sportliche Aktivität betrieben.^{12, 33} Möglicherweise spielen hier auch hormonelle Faktoren eine Rolle, da vermehrte körperliche Aktivität junger Frauen zu einer verspäteten Menarche und damit einer Verminderung der Ovulationszyklenzahl führen kann.⁴

1.3.4 Ernährung

Ein wöchentlich mehr als fünfmaliger Fleischkonsum ergab ein 2,3-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko, Vollmilchkonsum mit mehr als 4 Gläsern pro Tag eine weitere Risikosteigerung (2,9-fach).³⁴ Andere Studien wiesen keinen Zusammenhang zwischen vermehrtem Fett- bzw. Milchproduktkonsum und Brustkrebsentstehung auf.^{35, 36} Ein täglicher Konsum von rohem oder gekochtem Gemüse und Früchten zeigte ein um 14% vermindertes Risiko für die Brustkrebserkrankung.³⁷ Dies war speziell für prämenopausale Frauen noch niedriger³⁸. Eine andere Studie ergab für Vegetarier kein vermindertes Brustkrebsrisiko.³⁹ Für niederländische Frauen mit verminderter Kalorienaufnahme bzw. fleisch- und eiweißarmer Kost bis hin zur Unterernährung während des zweiten Weltkrieges wurde in den Jahren danach kein vermindertes Brustkrebsrisiko festgestellt.⁴⁰

Eine Inzidenzerhöhung für das maligne Melanom wurde bei Ernährung mit vorwiegend ungesättigten Fetten beschrieben.⁴¹ Andere Studien ergaben einen eher schützenden Effekt durch Fett-⁴² bzw. Frucht- und Gemüsekonsum⁴³.

Allgemein zeigte sich, dass der Konsum von mindestens 400g Früchten und Gemüse pro Tag vor Krebs im Allgemeinen schützen könnte.⁴⁴

1.3.5 Umgang mit toxischen bzw. radioaktiven Materialien

Verschiedene Studien beschrieben einen Zusammenhang zwischen Exposition gegenüber Pflanzenschutz- und Unkrautvernichtungsmitteln, organischen Lösungsmitteln, Benzol⁸ und radioaktiven Strahlen⁴⁵ und der Entstehung von Brustkrebs sowie ein erhöhtes Risiko für Malerinnen, Druckerinnen, Friseurinnen und Kosmetikerinnen⁴⁵, an Brustkrebs zu erkranken. Im Gegensatz hierzu ergaben andere Studien keinen Zusammenhang zwischen

Exposition gegenüber Löse-, Haarfärbe-, Schädlings- und Holzschutzmitteln sowie Farben und der Prävalenz von Brustkrebs.^{46, 47} Weiterhin wurde Strahlenexposition als determinierender Brustkrebsrisikofaktor beschrieben.⁴

Bezüglich der Entstehung des malignen Melanoms existieren keine Belege für einen Zusammenhang mit der Exposition gegenüber chemischen Stoffen oder radioaktiver Strahlung.⁴⁸

1.3.6 Verwendung von Sonnenschutz

Es wurde beschrieben, dass die Benutzung von Sonnencreme vor dem Sonnen die Entwicklung eines malignen Melanoms unterstützt, da sich die Personen mit Sonnencreme häufiger und länger sonnen.^{49, 50} Andere Studien zeigten für Personen, die niemals Sonnenschutz verwendeten, ein 1,6-faches Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms.²²

1.3.7 Nikotinkonsum

Ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko ergab sich für Frauen, die mehr als 20 Jahre geraucht haben.⁵¹ Prämenopausale Frauen, die aktiv oder passiv Zigarettenrauch ausgesetzt waren, zeigten ein insgesamt verdoppeltes Brustkrebsrisiko im Vergleich zu einer ca. 1,8-fachen Risikoerhöhung für postmenopausale Raucherinnen bzw. Exraucherinnen.¹⁷ Andere Studien beschrieben einen möglichen Schutz vor Brustkrebs durch Rauchen.⁵² Eine Veränderung des Melanomrisikos durch Rauchen konnte bislang nicht festgestellt werden.⁵³

1.3.8 Alkoholkonsum

Einige Studien beschrieben einen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und einem bis zu 2-fach¹² erhöhten Brustkrebsrisiko.^{4, 54-56}

Bezüglich des Melanomrisikos wurde ein möglicher Zusammenhang zum Alkoholkonsum beschrieben⁴², aber auch verneint⁵³.

1.3.9 Atopie und dermatologische Erkrankungen

Neben einem insgesamt verminderten Krebsrisiko bei Patienten mit allergischem Asthma⁵⁷ wurde eine negative Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Allergien und der Entwicklung von Lungenkrebs gefunden.⁵⁸ Patienten mit einem Karzinom endodermalen Ursprungs wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere Prävalenz für eine respiratorische Atopie auf. Erwähnt wurde auch eine verminderte oder aufgehobene zirkadiane Rhythmik der Hormonsekretion bei Psoriatikern (vgl. 1.4).

Psoriasispatienten wiesen einen verminderten nächtlichen Melatoninpeak im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf, während sich für die Melatoninintagespiegel bei Psoriatikern widersprüchliche Ergebnisse fanden.⁵⁹ Darüber hinaus scheinen Personen mit Akne seltener an einem malignem Melanom zu erkranken.^{23, 60}

1.4 Melatonin

1.4.1 Synthese, Sekretion und Metabolismus

Die Synthese des Hormons Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) spielt im Zusammenhang mit der zirkadianen Rhythmik eine wichtige Rolle. Der Wechsel zwischen Tag und Nacht hat einen umfangreichen Einfluss auf den Lebensrhythmus und die physiologischen Funktionen des Organismus. Die innere Uhr zur Steuerung der circadianen Vorgänge ist im Nucleus suprachiasmaticus (NSC, siehe Abbildung 1, „Suprachiasmatic nucleus“) im Hypothalamus lokalisiert. Anhaltspunkte dafür ergaben Experimente, bei denen der NSC nach Entfernung aus dem Gehirn eines Tieres in vitro kultiviert wurde und weiterhin regelmäßige elektrische Entladungen produzierte. Eine Periodik in der Glukoseutilisation des NSC ist in vivo zu finden. Einer Explantation des NSC aus einem Tiergehirn folgt ein Verlust der rhythmischen elektrischen Entladungen im Gehirn und der Verlust von Verhaltensrhythmen, welche durch Implantation von Bruchstücken fetalen NSC enthaltenden Gewebes in das Gehirn des Tieres wiederhergestellt werden kann.¹⁸

Seit der Antike ist die Existenz der Epiphyse bekannt, jedoch erbrachte den ersten Hinweis auf eine Funktion der Epiphyse die Diagnose eines epiphysenzerstörenden Tumors bei einem Jungen mit Pubertas praecox. In der Folge konnte man das Hormon Melatonin isolieren.¹⁸

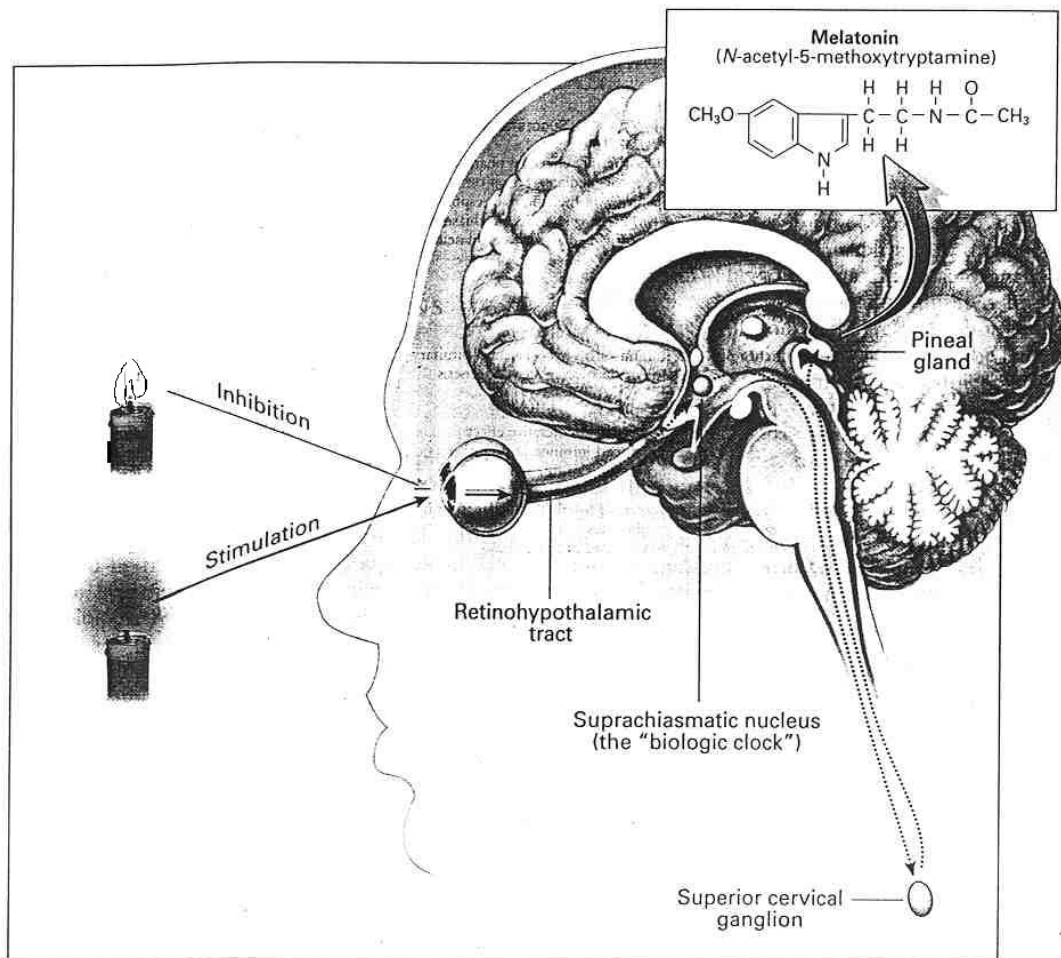


Abbildung 1: Physiologie der Melatoninsekretion¹⁶

Die stark vaskularisierte Epiphyse (siehe Abbildung 1) besteht aus Pinealozyten (Produktion von Melatonin und Peptiden, z.B. Arginin und Vasotocin)(siehe Abbildung 2, „Pinealocyte“), interstitiellen Zellen sowie Gliazellen.^{16, 18, 61} Sie wird von postganglionären Fasern aus dem Ganglion cervicale superius (siehe Abbildung 1, „Superior cervical ganglion“) innerviert. Die nervale Verbindung zwischen den Augen und der Epiphyse verläuft per retinohypothalamischem Trakt (siehe Abbildung 1, „Retinohypothalamic tract“) zum NSC, von wo aus Impulse über das basale Vorderhirnbündel zum oberen thorakalen Rückenmark und schließlich zu den oberen Zervikalganglien (siehe Abbildung 1, „Superior cervical ganglion“) abzweigen. Postganglionäre sympathische Fasern erreichen die Epiphyse direkt.^{16, 60, 62-64} Diese setzen Noradrenalin (siehe Abbildung 2, „Norepinephrine“) frei, welches auf β -Rezeptoren (siehe Abbildung 2, „ β -adrenergic receptor“) an der Synapse der Pinealozyten wirkt (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).¹⁸

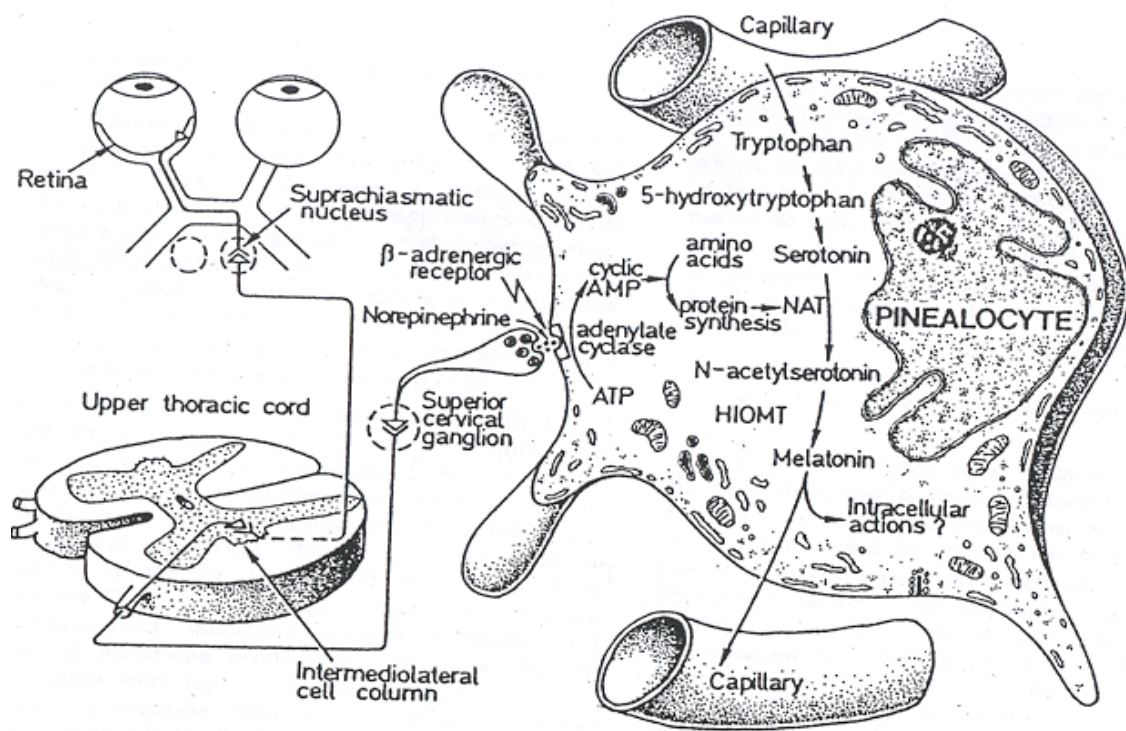


Abbildung 2: Neuronale Verbindungen zwischen den Augen und der Produktion von Melatonin in den in der Epiphyse gelegenen Pinealocyten=Pinealocyte^{64, 65}
 Cyclic AMP=zyklisches Adenosinmonophosphat, ATP=Adenosintri-phosphat, HIOMT=Hydroxyindol-O-Methyltransferase; NAT=N-Acetyltransferase

Die Ausschüttung dieses Hormons durch einen neuronalen Reiz (Dunkelheit) bewirkt die Produktion von Melatonin über die Umwandlung von mit der Nahrung aufgenommenem Tryptophan im Blut über 5-Hydroxytryptamin (5HT) und Serotonin zu Melatonin mit Hilfe der beiden Enzyme N-Acetyltransferase (NAT) und Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT).^{16, 60, 62, 64}

Unter Tageslicht wird über eine Hyperpolarisation der retinalen Photorezeptoren die Freisetzung von Noradrenalin und damit die Melatoninproduktion bzw. -freisetzung inhibiert, bei Eintritt der Dunkelheit verhält es sich umgekehrt (siehe Abbildung 1 und Abbildung 3).^{16, 62, 64}

Licht hat damit 2 Effekte auf die Melatoninproduktion: einerseits können Tag-Nacht-Licht-Zyklen den Melatoninrhythmus modifizieren und andererseits supprimiert ein kurzer Einfluß von Licht mit ausreichender Intensität sofort die Melatoninproduktion.¹⁶

1.4.2 Wirkungen des Melatonins

Melatonin ist stark lipophil und damit intrazellulären Molekülen leicht zugänglich.⁶⁰ Darüber hinaus stellt es einen möglichen Verstärker der interzellulären Kommunikation per gap-junctions dar.⁶⁶ Es nimmt die Rolle eines bis zu 60-70-fach stärkeren Radikalfängers als Vitamin C und E ein^{60, 66, 67} und scheint auch Hydroxyl-Radikale in ihrer Wirkung dämpfen zu können.⁶⁰ Neben einer antiproliferativen Wirkung wurden Immunsystemaktivitätssteigerung⁶⁶, reduzierter Zelluntergang, psychomotorische Antriebssteigerung und eine verminderte Konzeptionsrate beschrieben.^{16, 60, 68, 69} Ein möglicher Schutz vor DNA-Schädigung durch z.B. oxidative Prozesse, chemische Karzinogene oder ionisierende Strahlung und dadurch ein Krebszellenwachstum inhibierender Effekt durch Melatonin wurde beschrieben.^{70, 71} Auf die Frage hin, ob Melatonin einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum dreier verschiedener Östrogenrezeptor-positiver MCF-7_(H,M,0)-Brustkrebszellen haben könnte, zeigte sich der beste inhibitorische Effekt auf die MCF-7_M- im Vergleich zu MCF-7_H-Brustkrebszellen, die am wenigsten im Wachstum inhibiert wurden.⁷² Auch ein speziell inhibierender Effekt auf in vitro- und in vivo-Brustkrebszellentstehung und -wachstum wurde dargestellt.⁶⁶ Höchste Melatoninwerte um die Menstruationszeit und niedrigste Werte während der Ovulation (antiparallel zum Östrogenspiegel), ein antigonadotroper Effekt bzw. Rückbildungseffekt auf die Keimdrüsen und eine verminderte Plasmakonzentration des Hormons bei Jungen und Mädchen bis zum Ende der Pubertät lassen einen antagonistischen Zusammenhang zwischen den Hormonen Melatonin und Östrogen vermuten.^{18, 73} Weiterhin wird das Hormon bei Patienten mit Schlafstörungen angewendet. Die Benzodiazepindosierung kann durch die gleichzeitige Gabe von Melatonin reduziert werden.

Neben einem 1981 bei Brustkrebspatientinnen nachgewiesenen erniedrigten Melatonin-Spiegel im 24h-Urin im Vergleich zu Kontrollen²⁷ zeigten andere Studien eine mögliche Assoziation zwischen erniedrigtem Melatonin und erhöhtem Östrogen und Prolaktin.⁷⁴

Im Gegensatz hierzu beschrieben Stevens und Davis⁷⁵ einen höheren Tagesmelatoninspiegel bei Brustkrebspatientinnen.

Neben der möglichen Wirkung von Melatonin als chemisches Adjuvans bei der Therapie des metastasierenden malignen Melanoms^{60, 76} und von Dermatosen wie z.B. dem atopischen Ekzem und der Psoriasis⁶⁰ wurde ein inhibierender Effekt des Melatonins auf die Melaninproduktion erwähnt. Dies könnte darauf hindeuten, dass hormonelle Effekte bei der Entwicklung des malignen Melanoms eine Rolle spielen⁷⁷.

1.5 Schichtarbeit

Unter Schichtarbeit versteht man sowohl Arbeiten zu wechselnden Tageszeiten als auch zu immer gleichen, aber ungewöhnlichen Zeiten. Sie ist nötig, weil einerseits durch die heutige Technik und die damit verbundenen ökonomischen Erfordernisse (kontinuierliche Produktion, Maschinenlaufzeiten), aber auch durch Dienstleistungen (Krankenhaus, Energieversorgung, Polizei, Post, Verkehrswesen) kontinuierliche Arbeit gefordert wird.

Schichtarbeit beeinflusst das zirkadiane System von ca. 24 Stunden, welches Aktivitäts- und Leistungsbereitschaft im Wechsel zu Erholungs- bzw. Schlafbedarf reguliert. Das zirkadiane System ist in weitere Zeitstrukturen eingeordnet: Langwellige Rhythmen (>24 Std.) umfassen den gesamten Organismus. Rhythmen der äußeren Natur entsprechen hier den endogenen, vom Körper selbst erzeugten Körperrhythmen (z.B. hell und dunkel). Im kurzwelligen Bereich (<24 Std.) stehen die endogenen autonomen Rhythmen in keinem unmittelbaren Bezug zu Umweltrhythmen. Im Vordergrund stehen Frequenzmodulationen als Antworten auf aktuelle Leistungsbeanspruchungen (z.B. Nervenaktionen, Kreislauf). Die umweltsynchronisierten, langwelligen Rhythmen schaffen im vorhinein günstige Voraussetzungen, adäquat auf die Leistungsanforderungen der Umwelt zu reagieren.⁷⁸

Im Unterschied zu einer gesamten Zeitgebersystemverschiebung, wie sie nach z.B. Langstreckenflügen mit Zeitzonensprüngen auftreten und bei denen alle wesentlichen Zeitgeber um den gleichen Zeitbetrag verschoben werden (kohärente Zeitgeberbedingungen), liegen bei Nacht- und Schichtarbeit inkohärente Zeitgeberbedingungen vor: veränderte Arbeitszeiten, weniger natürliches Licht und Verschiebung von zeitlich sozial und zivilisatorisch gebundenen Aktivitäten.⁷⁸

Durch Schichtarbeit möglicherweise hervorgerufene gesundheitliche Folgen schließen neben Schlafstörungen auch Ermüdung bzw. chronische Müdigkeit, Störungen wie z.B. Angst, Depression, Nervosität sowie gastrointestinale Beschwerden und unter Umständen auch eine höhere Inzidenzrate von kardiovaskulären Erkrankungen ein.⁷⁸⁻⁸⁰

1.5.1 Nachtschichtarbeit und der Einfluß auf den Melatoninspiegel im Blut

Da während einer Nachtschichtarbeit normalerweise mit künstlicher Beleuchtung gearbeitet wird, findet man bei Nachtschichtarbeitern eine Suppression der Melatoninproduktion während der Nacht. Die Schwelle für die Inhibition von Melatonin

liegt bei einer minimalen Lichtintensität von 200-400 Lux (entspricht der Helligkeit von Leuchtstoffröhren). Ein Inhibitionsmaximum wird verursacht durch intensiven Lichteinfluß von 600 Lux oder mehr über eine Stunde. Eine noch längere Exposition gegenüber Licht hat keine noch größere Inhibition zur Folge. Somit haben Personen, die in Nachtschichten arbeiten, einen anderen Tagesverlauf der Melatoninproduktion im Vergleich zu Personen, die dauerhaft in Tagschichten arbeiten (siehe Abbildung 3).^{63, 65}

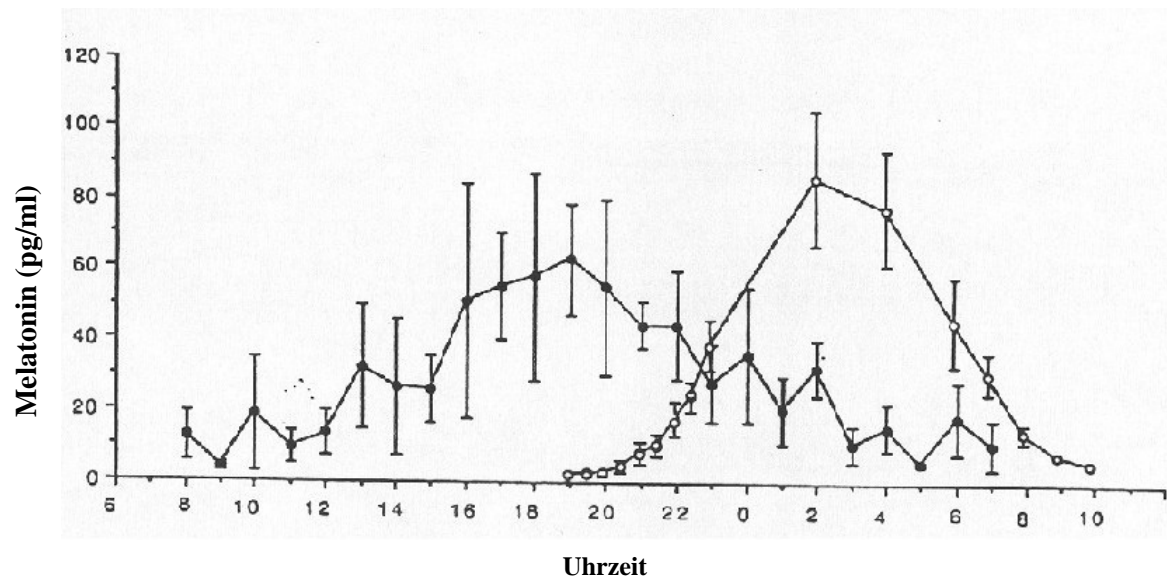


Abbildung 3: Veränderung des Tagesprofils für Melatonin im Speichel durch Dauernachtarbeit⁶³

○: Personen ohne Nachtschichtarbeit (n=8)

●: Personen mit ständiger Nachtschichtarbeit (n=9)

1.5.2 Niederfrequente magnetische Felder und deren möglicher Einfluß auf die Melatoninproduktion

Künstlich verursachte niederfrequente elektrische und magnetische Felder sind in den hochentwickelten Industrieländern am stärksten.

Neben dem auf die Melatoninproduktion supprimierend wirkenden Lichteinfluß wurde beschrieben, daß eine Exposition gegenüber niederfrequenten magnetischen Feldern von 60 Hz bei Ratten einen hemmenden Einfluß auf die Melatoninproduktion aufweisen würde.^{62, 64} Wie unter 1.4.2 beschrieben, könnte eine solche Suppression der Melatoninausschüttung in einem Anstieg des Östrogenspiegels im Blut resultieren und damit das Brustkrebsrisiko erhöhen.^{81, 82} Verschiedene Autoren postulierten einen solchen Zusammenhang zwischen Magnetfeldern bzw. elektrischen Feldern und der Entstehung von Brustkrebs.^{64, 83} Verstärkt wurde diese Hypothese durch eine Studie an norwegischen

Telekommunikationselektronikerinnen, die in dieser Berufsgruppe in Abhängigkeit von der Exposition gegenüber 50 Hz ein 1,5-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko beschrieb.⁸⁴

1.5.3 Nachtschichtarbeit als möglicher Risikofaktor für das Mammakarzinom

Einige Studien fanden eine erhöhte Prävalenz für^{9, 45, 85-87} und eine erhöhte Mortalität aufgrund von⁸⁸ Brustkrebs bei Krankenschwestern und Ärztinnen^{8, 87}. Da der Beruf der Krankenschwester und der Ärztin meist mit Nachtschichtarbeit einhergeht, ist es denkbar, daß eine durch Nachtschichtarbeit geminderte Melatoninproduktion zu einer erhöhten Prävalenz von östrogenabhängigem Brustkrebs bei Nachtschichtarbeiterinnen führen könnte. Ebenso zeigten Patientinnen mit Schlafstörungen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Eine andere Studie fand für Schichtarbeiterinnen eine Zunahme des Brustkrebsrisikos mit der Anzahl der Arbeitsjahre und der Anzahl der Nachtschichten.⁸⁹

Auch Mawson⁷³ stellte eine erhöhte Brustkrebsrate vor allem bei solchen Pilotinnen fest, die bereits 15 Jahre in ihrem Beruf tätig waren.

Bei blinden Frauen in Schweden zeigte sich eine niedrigere Inzidenz für Brustkrebs, auch nach Adjustierung für mögliche Risikofaktoren.^{71, 83, 90} Zusätzlich lässt die niedrige Brustkrebserkrankungsrate in nordischen Ländern im Vergleich zu Südeuropa einen Zusammenhang mit den Melatoninspiegeln im Blut vermuten.⁹¹ Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass ein verminderter Melatoninspiegel im Blut zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos führt.

1.5.4 Nachtschichtarbeit als möglicher Risikofaktor für das maligne Melanom

Bis heute gilt das maligne Melanom insgesamt nicht als eindeutig hormonabhängige Erkrankung. Da es einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Inzidenz und der Überlebensrate des malignen Melanoms gibt^{92, 93} und ein möglicher Zusammenhang zwischen Hormonen, im speziellen Östrogen, und der Entstehung des malignen Melanoms vielfach diskutiert wurde, sollte in der hier vorliegenden Studie auch die Hormonabhängigkeit des malignen Melanoms erfaßt werden. In der Literatur existieren diesbezüglich kontroverse Ergebnisse. Einige Studien fanden einen Zusammenhang zwischen Östrogeneinnahme sowie früher Menarche und der Entstehung eines malignen Melanoms^{30, 31}, andere wiederum nicht^{23, 92-94}. Auch ein Zusammenhang zwischen

Schwangerschaft und der Entstehung bzw. Beeinflussung eines malignen Melanoms konnte vereinzelt bestätigt werden.⁹²⁻⁹⁴

So werden Patientinnen mit familiärem und sporadischem atypischen (dysplastischen) Nävusyndrom insbesondere in der Schwangerschaft engmaschig bezüglich ihrer Nävuszellnävi kontrolliert, da eine bis zu achtfach erhöhte Veränderungsrate beobachtet wurde. Eine ebenfalls erhöhte Veränderung der Nävuszellnävi wurde bei Frauen mit oraler/hormoneller Kontrazeptiva-Einnahme festgestellt. Allerdings ließ sich ein erhöhtes Risiko zur Umwandlung in ein malignes Melanom nicht belegen.²¹

Desweiteren wurde für männliche Piloten eine höhere Melanomrate beschrieben⁹⁵, was neben kosmischer Strahlung auch an einen Zusammenhang mit der verringerten Melatoninausschüttung denken läßt. Melatonin spielt zudem möglicherweise eine Rolle in der Ätiologie und der Therapie des malignen Melanoms.⁶⁰ Es hat weiterhin einen inhibierenden Effekt auf die Melaninproduktion. Beides deutet auf einen protektiven Effekt des Melatonins auf die Melanomentwicklung hin.⁷⁷ Melatonin wurde daher vereinzelt zur Therapie des malignen Melanoms eingesetzt.⁷⁶

2. Zielsetzung

Ziel der durchgeführten Untersuchung war:

- 1) die Entwicklung eines geeigneten Fragebogens zur Frage, ob Nachtschichtarbeit, im Sinne von Dauernachtschicht- oder Wechselschichtarbeit mit Nachtschichten, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms darstellt. Weiterhin sollte der Fragebogen erfassen, ob die Entwicklung eines malignen Melanoms eine Hormonabhängigkeit aufweisen könnte. Der Fragebogen sollte neben Abdeckung der schon bekannten Risikofaktoren Fragen zu möglichen Risikofaktoren des Mammakarzinoms und des malignen Melanoms enthalten.
- 2) die Durchführung einer Fall-Kontroll-Studie an etwa 150 Mammakarzinompatientinnen, 150 Melanompatientinnen in den jeweiligen Ambulanzen der I. Universitätsfrauenklinik, der Dermatologischen Klinik und Poliklinik sowie 150 Kontrollpatientinnen der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt der LMU München.

Mittels der Befragung sollte der Fragebogen überprüft werden auf:

- die praktische Durchführbarkeit der Befragung
 - die Bestätigung der schon bekannten Risikofaktoren an dieser Stichprobe als Hinweis auf die Validität des Fragebogens
 - die Eignung der gewählten Kollektive (Universitätskliniken, krankenhaus-interne Kontrollgruppe)
- 3) die Reliabilitätstestung des Fragebogens mittels einer Zweitbefragung an 45 zufällig ausgewählten Probandinnen.

3. Methoden und Material

3.1 Fragebogen

Der verwendete Fragebogen wurde von der Autorin dieser Arbeit zwischen Mai und Juni 1999 aus einer Vielzahl möglicher, immer wieder verwendeter Fragen zu Risikofaktoren für das Mammakarzinom und das maligne Melanom aus internationalen Studien^{8, 12, 13, 25, 34, 36, 38, 40, 41, 46, 50, 52, 55, 56, 88, 96-107} und Studien der Ambulanz der Dermatologischen Klinik und Poliklinik zusammengestellt. Um ein gewissenhaftes Ausfüllen aller Fragen zu gewährleisten, wurden entweder alle Antworten im Interview erhoben oder nach eigenständigem Ausfüllen des Bogens durch die Probandin die nicht oder unvollständig ausgefüllten Fragen mit der Patientin gemeinsam ergänzt. Nach den ersten 5 Befragungen wurden die Fragen, bei deren Beantwortung Probleme auftraten, noch verständlicher formuliert, um eine optimale Beantwortung zu gewährleisten. Diese Bögen wurden nicht in die Gesamtauswertung einbezogen. Außerdem wurde die „Lebensmittelallergie“ erst nach 20 Befragungen mitaufgenommen, da einige Frauen diese zusätzlich erwähnten.

Die Befragung wurde durch die Autorin dieser Arbeit durchgeführt und dauerte zwischen 10 und 30 Minuten.

Der Fragebogen setzte sich wie folgt zusammen (siehe Anhang):

3.1.1 Fragen zu allgemeinen Daten

- Alter
- Größe (im Alter von 25 Jahren zur Berechnung des BMI, siehe 3.5)
- Gewicht (zum Zeitpunkt der Befragung zur Berechnung des BMI, siehe 3.5)

3.1.2 Fragen zur Sozialanamnese

- Bildungs- und Familienstand
- detaillierte Berufsanamnese

3.1.3 Fragen zu bekannten Risikofaktoren für das Mammakarzinom

- Familienanamnese maligner Erkrankungen (Eltern, Geschwister, Großeltern)
- Zahl der Schwangerschaften bzw. Lebendgeburten
- Alter bei Erstgeburt

- Alter bei Menarche bzw. Menopause
- Einnahme von hormonhaltigen Medikamenten (orale Kontrazeptiva, Hormontherapie bei klimakterischen Beschwerden, Schilddrüsenhormone, Cortison, sonstige)

3.1.4 Fragen zu bekannten Risikofaktoren für das maligne Melanom

- Anzahl und Größe der Muttermale
- Hauttyp I-IV (Typ I: keine Bräunung, schneller starker Sonnenbrand, Typ II: schlechte Bräunung, schneller Sonnenbrand, Typ III: gute Bräunung, selten Sonnenbrand, Typ IV: dunkler Teint)
- Verwendung von Sonnenschutzmitteln
- Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit
- Aufenthalt im Freien bzw. Urlaubsgewohnheiten (Meer, Berge)
- UV-Exposition durch Solarien, Heimsonnen und Hauttherapie

3.1.5 Fragen zu fraglichen Risikofaktoren für das Mammakarzinom und malignes Melanom

- Sport
- Ernährungsgewohnheiten
- Umgang mit radioaktivem oder toxischem Material

3.1.6 Fragen zu Lebensgewohnheiten

- Rauchgewohnheiten
- Alkoholkonsum
- Schlaf

3.1.7 Fragen zu Nachtschichtarbeit

- Arbeit in Nachtschichten (sowohl die Beschäftigungsdauer als auch die Länge einer einzelnen Nachtschicht)
- Art der Nachtschicht (Bereitschaftsdienst, Nachtschicht, beides)
- Möglichkeit des Schlafes während einer Nachtschicht (einschließlich Häufigkeit und Länge der Schlafunterbrechungen)

- Helligkeit des Arbeitsplatzes während einer Nachtschicht
- Schlafgewohnheiten am Tag nach der Nachtschicht

3.1.8 Fragen zu allergischen und dermatologischen Erkrankungen

- Asthma
- Psoriasis
- nasale Allergien
- Beugenekzem
- Neurodermitis
- Kontaktekzem
- Lebensmittelallergie
- Akne

3.1.9 Angaben zum Karzinomgeschehen (Fälle) bzw. zum Grund des Aufenthaltes in der Chirurgischen Klinik (Kontrollen)

Den Fragen folgte ein Teil, der vom behandelnden Arzt oder von der Interviewerin auszufüllen war. Darin erfolgten Angaben zu:

- dem Zeitpunkt der Diagnose
- der Lokalisation des Erst- und, falls vorhanden, des Zweittumors
- der TNM-Einteilung

bei den Brust- und Hautkrebspatientinnen und

- den Gründen des Aufenthaltes in der Chirurgischen Klinik

bei den Kontrollpatientinnen.

3.2 Informationsblatt

Vor der Befragung erhielten die Patientinnen ein Informationsblatt mit der Darstellung der Ziele der Studie und dem Hinweis auf Freiwilligkeit (siehe Anhang).

Die Studie erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München.

3.3 Kollektiv

3.3.1 Befragung

Die Brustkrebspatientinnen wurden in der I. Universitätsfrauenklinik, die Hautkrebspatientinnen in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik und die Kontrollpatientinnen in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München befragt. Die Befragung erfolgte zwischen Juni und Oktober 1999 während der Sprechzeiten in den entsprechenden Warteräumen der Krebsnachsorgeambulanzen der I. Universitätsfrauenklinik bzw. Dermatologischen Klinik und Poliklinik sowie zu jeder Tageszeit in der Notaufnahme und in den Stationen 2, 3 und 4 der Chirurgischen Klinik und Poliklinik in München. Ausgewählt wurden die für die Studie in Frage kommenden Krebspatientinnen anhand ihrer Krankenakte unmittelbar vor ihrem Nachsorgetermin und damit vor der Befragung. Die Krebspatientinnen mußten zwischen 28 und 70 Jahre alt sein und in ihrer Krankenakte Mammakarzinom bzw. malignes Melanom als Diagnose aufweisen. In der Anamnese der Kontrollpatientinnen durfte keinerlei Krebserkrankung angegeben sein, was entweder anhand der Krankenakte ersichtlich war und/oder mittels der letzten Frage im Fragebogen durch die Patientin selbst beantwortet wurde.

Die Patientinnen erhielten neben dem Informationsblatt (siehe Anhang) den Fragebogen und wurden gefragt, ob sie bereit wären, den Fragebogen selbständig oder im Interview zu bearbeiten. Sofern diese einwilligten, erfolgte das Ausfüllen des Fragebogens entweder durch die Probandin selbst oder im persönlichen Interview durch die Verfasserin dieser Arbeit. Sobald die Patientinnen mit der selbständigen Bearbeitung des Fragebogens zögerten, erfolgte das Interview. Im Anschluss an das selbständige Ausfüllen wurden alle Angaben durch die Verfasserin auf Vollständigkeit überprüft und fehlende Informationen nacherhoben.

Durch dieses Vorgehen konnte eine vollständige Beantwortung der Fragebögen bei nahezu allen Probandinnen erreicht werden.

3.4 Telefonischer Kontakt zur Überprüfung der Reliabilität des Fragebogens

Im letzten Teil des Fragebogens wurde jede Patientin gefragt, ob sie sich zu einer telefonischen Zweitbefragung bereit erklären würde. Pro Gruppe wurden 15 der zum

telefonischen Interview bereitwilligen Patientinnen zufällig ausgewählt und nochmals telefonisch befragt. Hierdurch konnte die Test-Retest-Reliabilität überprüft werden. Weiterhin wurde somit getestet, ob es trotz der Länge des Fragebogens für die nachfolgende geplante Hauptstudie möglich sein würde, den Fragebogen telefonisch im Interview auszufüllen. Die telefonische Befragung wurde im Januar 2000 ausgeführt.

3.5 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms „Statistika für Windows (Vers. 5.1, Stat. Soft, Tulsa, USA)“ ausgewertet.

Um eine Berufstätigkeit von mindestens 5 Jahren zwischen Beginn der Berufstätigkeit und Zeitpunkt der Diagnosestellung erwarten zu können bzw. die Berufstätigkeit nicht länger als 5 Jahre vor dem Zeitpunkt der Diagnosestellung zurückliegen zu lassen, wurden nur Frauen in die Studie eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. Befragung mindestens 28 Jahre bzw. maximal 70 Jahre alt waren.

Der Zeitpunkt der Befragung der Kontrollgruppe wurde dem Zeitpunkt der Diagnose bei den Gruppen der Patientinnen mit Mammakarzinom und malignem Melanom gleichgesetzt.

Deskriptive Daten der 3 Gruppen wurden per Kruskal-Wallis-ANOVA für kontinuierliche Variablen und per Chi-Quadrat-Test für nominal skalierte Daten verglichen. Als Maß der zentralen Tendenz wurde der Median verwendet. Nach Adjustierung für bekannte oder potentielle Risikofaktoren für beide Krebsarten wurden neben relativen Häufigkeiten bzw. Medianen [Range] Odds-Ratios (OR) und 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Alle in diesen Modellen signifikanten bekannten Risikofaktoren wurden in eine erste multiple logistische Regression, jeweils getrennt für Brust- bzw. Hautkrebs, eingeschlossen. Danach wurden die in der ersten multiplen Regression signifikanten Faktoren mit signifikanten potentiellen Risikofaktoren der univariaten Analyse in eine zweite multiple logistische Regression zur Berechnung miteinbezogen.

Für die Berechnung des Risikofaktors „Späte Menopause“ wurden nur die Frauen miteingeschlossen, die entweder älter als 52 Jahre und noch nicht in der Menopause waren oder den Zeitpunkt der Menopause mit über 52 Jahren angaben. Die Frauen, die eine künstliche Menopause durch z.B. Antiöstrogene im Rahmen der Mammakarzinombehandlung angaben, wurden als nicht spätmenopausal eingestuft.

In die Gruppe der Probandinnen mit Atopie wurden die Patientinnen mit positiver Antwort zu Asthma, nasalen Allergien, Beugennekzem, Neurodermitis, Kontaktekzem und/oder Nahrungsmittelallergie aufgenommen. Die Rubrik „Atopie ohne Nahrungsmittelallergie bzw. Kontaktekzem“ schloß alle Atopieunterrubriken außer Nahrungsmittelallergien und Kontaktekzeme mit ein. Die „Atopie ohne Asthma“-Rubrik umfaßte alle atopischen Erkrankungen außer Asthma.

Als „Nullipara oder späte Erstgebärende“ wurden solche Frauen kategorisiert, die entweder kein Kind geboren haben oder bei erster Geburt über 30 Jahre alt waren (siehe 1.1.2).

Als „frühe Menarche“ wurde eine Menarche vor dem 12. Lebensjahr bezeichnet (siehe 1.1.2).

Als übergewichtig bzw. adipös wurden die Frauen eingestuft, die einen BMI über 27 bzw. 30 aufwiesen (siehe 1.1.2). Der Body Mass Index (BMI) wurde errechnet aus Gewicht (in Kilogramm) und Größe (in Meter):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Größe}^2}$$

Um die Reliabilität des Fragebogens zu überprüfen, wurden die durch die jeweiligen Telefonate erhaltenen bzw. schon vorhandenen Daten in das Statistikprogramm SPSS exportiert und alle Angaben zu jeder einzelnen Frage mittels des von Cohen¹⁰⁸ (1960) entwickelten Kappa-Maßes (κ) zur Erfassung und Überprüfung der Übereinstimmung von 2 Klassifikationen derselben Objekte miteinander verglichen. Der Kappa-Koeffizient berücksichtigt bei der Bewertung der übereinstimmenden Antworten zweier Befragungen den Anteil der zufällig übereinstimmenden Antworten. κ -Werte $>0,75$ wurden als sehr gute, zwischen 0,40-0,75 als gute und $<0,40$ als schlechte Übereinstimmung der Antworten bewertet.^{107, 109, 112}

4. Ergebnisse

4.1 Reliabilität des Fragebogens

Um die Reliabilität des Fragebogens überprüfen zu können, wurden insgesamt 56 zufällig ausgewählte Probandinnen (17 Brustkrebs-, 18 Hautkrebs- und 21 Kontrollpatientinnen) angerufen. Da 11 Probandinnen nicht erreichbar waren, konnten die Angaben von 45 Frauen in die Reliabilitätsprüfung eingeschlossen werden.

	Kappa >0,75 Sehr gute Übereinstimmung	Kappa 0,4-0,75 Gute Übereinstimmung	Kappa <0,4 Schlechte Übereinstimmung
Nachtschichtarbeit ja/nein?	X		
Schlaf während Nachtschicht [#]	X		
Art der Nachtschicht [#]		X	
Nachtschichtfolgen [#]		X	
Tagschlaf nach Nachtschicht [#]		X	
Helligkeit während Nachtschicht [#]			X
Uhrzeit des Zubettgehens			X
Schlafstunden			X
Ernährungsachtsamkeit		X	
Obst, Salat, rohes Gemüse		X	
Sport	X		
Pilleeinnahme	X		
Schilddrüsenhormoneinnahme	X		
Cortisonverwendung		X	
Östrogeneinnahme	X		
Regelblutung	X		
Menarchealter		X	
Schwangerschaften und Geburten		X	
Freizeitverhalten		X	
Sonnenbrände in der Kindheit			X
UV-Strahlung		X	
Muttermalanzahl		X	
Muttermaldurchmesser >5mm		X	
Hauttypangaben		X	
Nikotinabusus	X		
Alkoholabusus		X	
Angaben Asthma, Psoriasis, Nasale Allergien, Beugenekzem	X		
Angaben zu Akne, Kontaktekzem, Nahrungsmittelallergie und Neurodermitis		X	
Krebs in der Familie		X	

Tabelle 1: Übereinstimmung der Antworten zu den einzelnen Fragen nach
Zweitbefragung
[#]n=18

Tabelle 1 zeigt die Übereinstimmung der Antworten der beiden Befragungen. Bei den bekannten Risikofaktoren für Mammakarzinom und malignes Melanom zeigten lediglich die Anzahl der Sonnenbrände in der Kindheit keine ausreichende Übereinstimmung ($\kappa=0,13$). Ebenfalls weniger gute Übereinstimmung der Erst- und Zweitbefragung zeigten die Fragen zur Helligkeit während Nachtschichtarbeit ($\kappa=0,39$), Uhrzeit des Zubettgehens ($\kappa=0,31$) und die Schlafstundenanzahl ($\kappa=0,36$).

4.2 Deskriptive Daten

4.2.1 Responserate und Vergleich der Responder und Nonresponder

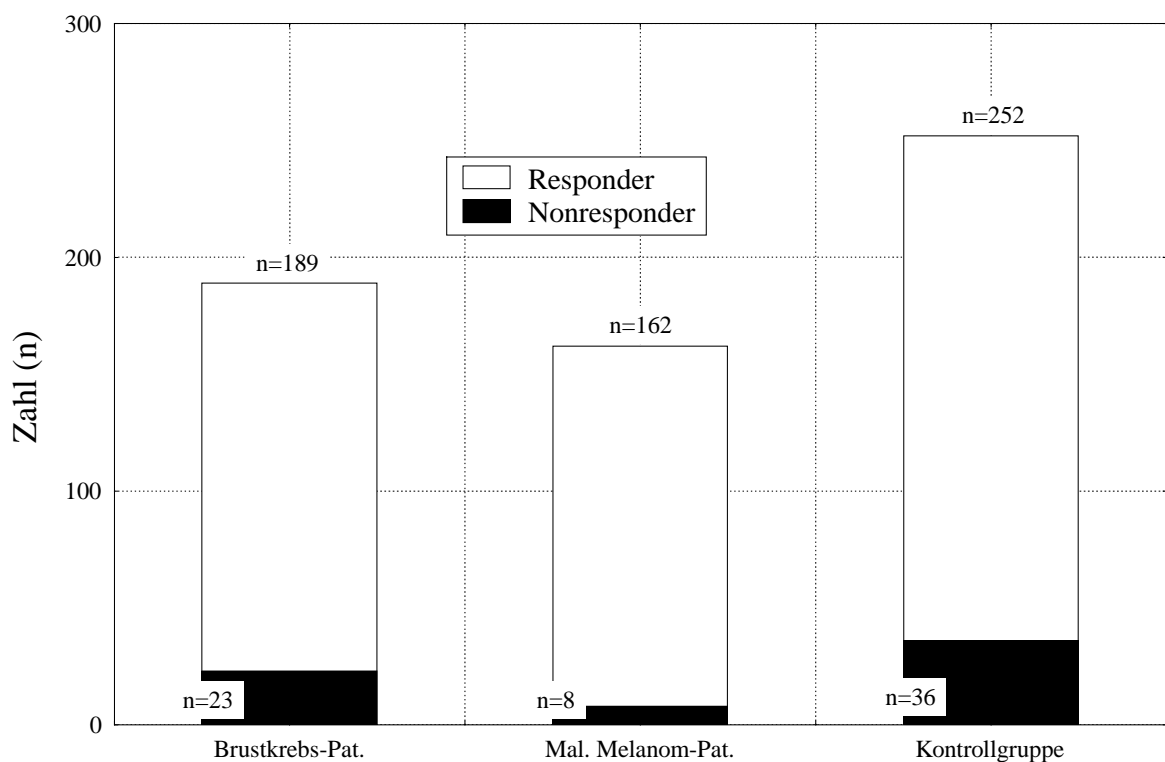


Abbildung 4: Anzahl der angesprochenen Patientinnen sowie der Teilnehmerinnen und Frauen, die die Teilnahme an der Studie ablehnten (Brustkrebs-Pat.=Patientinnen mit Mammakarzinom, Mal. Melanom-Pat.=Patientinnen mit malignem Melanom)

Wie aus Abbildung 4 ersichtlich, wurden 189 Brustkrebspatientinnen, 162 Melanompatientinnen und 252 Kontrollpatientinnen angesprochen. Von diesen waren 166 Patientinnen mit Brustkrebs (87,8%), 154 Melanompatientinnen (95,1%) und 216 Kontrollpatientinnen (85,7%) bereit, an der Studie teilzunehmen. Patientinnen, die nicht

befragt werden wollten, wurden ausschließlich nach ihrem Geburtsdatum gefragt. Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen an dieser Studie lag bei 55 ± 10 Jahren, das derjenigen Frauen, die eine Teilnahme ablehnten, bei 55 ± 10 Jahren.

4.2.2 Altersverteilung

158 Brustkrebsfälle (83,6% von 189), 137 Melanomfälle (84,6% von 162) und 158 Kontrollpatientinnen (62,7% von 252) entsprachen den Einschlusskriterien. Hieraus ergab sich die in Abbildung 5 gezeigte Altersverteilung. Das Alter der drei Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander ($p_{\text{(Kruskal-Wallis-ANOVA)}} > 0,05$).

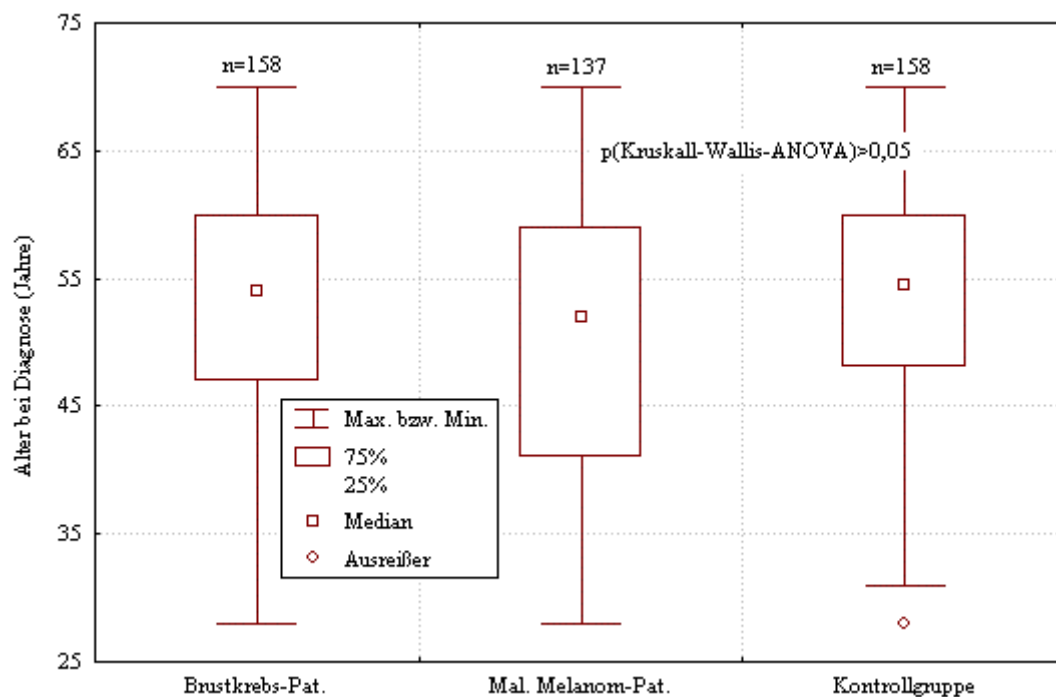


Abbildung 5: Altersverteilung der Teilnehmerinnen (Brustkrebs-Pat.=Patientinnen mit Mammakarzinom, Mal. Melanom-Pat.=Patientinnen mit malignem Melanom)

4.2.3 Angaben zum Karzinomgeschehen und Zeitraum zwischen Tumordiagnose und Befragung

Bei mehr als 93 % der befragten Patientinnen mit Krebsdiagnose war der Tumor der Ersttumor (Tabelle 2).

	Brustkrebs- patientinnen	Patientinnen mit malignem Melanom
n	157 [#]	137
Ersttumor [%]	93,0	96,4

Tabelle 2: Häufigkeit der Patientinnen mit Brustkrebs bzw. malignem Melanom als Ersttumor

[#]fehlende Angaben bei einer Patientin

Der Zeitraum zwischen Krebsdiagnose und Befragung betrug für die Brust- bzw. Hautkrebsgruppe im Median jeweils 2 Jahre, im Minimum 0 Jahre und im Maximum 23 bzw. 26 Jahre.

4.3 Sozialanamnese

Die sozialanamnestischen Daten des Untersuchungskollektivs sind in Tabelle 3 dargestellt. Der Bildungs- und Familienstand der drei Untersuchungskollektive unterschied sich nicht signifikant voneinander.

	Brustkrebs- patientinnen	Patientinnen mit malignem Melanom	Kontroll- patientinnen	p
n	158	137	158	-
Schulbilanz				
Hauptschule [%]	56,7 ⁺	51,8	50,6	n. s. *
Realschule [%]	28,0 ⁺	29,9	34,2	
Abitur oder Studium [%]	15,3 ⁺	18,3	15,2	
Familienstand				
Ledig [%]	10,8	13,9	10,8	n. s. *
Verheiratet [%]	69,6	66,4	58,2	
Geschieden [%]	19,6	19,7	31,0	

Tabelle 3: Deskriptive Daten des Untersuchungskollektivs

*Chi-Quadrat-Test; ⁺n=157

4.4 Bekannte Risikofaktoren für die Mammakarzinomentstehung

Die relativen Häufigkeiten der bekannten Risikofaktoren für Brustkrebs innerhalb der 3 Gruppen wurden zunächst mittels Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen (Tabelle 4).

Es zeigte sich, dass Brustkrebs in der Familie und ein höheres Alter bei Geburt des ersten Kindes statistisch signifikant häufiger in der Brustkrebsgruppe auftraten.

Die Familienanamnese maligner Erkrankungen, eine späte Menopause (>52 Jahre) und ein höherer Body-Mass-Index fanden sich tendenziell am häufigsten in der Gruppe der Brustkrebspatientinnen (n.s.).

Bezüglich der Hormoneinnahme zeigte sich, dass die Brustkrebspatientinnen tendenziell häufiger Hormone eingenommen hatten als die beiden anderen Gruppen. Die Östrogeneinnahme speziell betreffend fanden sich in der Hautkrebsgruppe signifikant weniger Frauen, die Östrogene eingenommen haben als in der Brustkrebs- und Kontrollgruppe, dagegen verwendeten die Frauen der Kontrollgruppe deutlich häufiger Cortison.

Eine frühe Menarche (Alter der Menarche <12 Jahre) wurde in der Hautkrebsgruppe am häufigsten berichtet (n.s.).

Darüber hinaus achtete die Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger auf ihre Ernährung. Am häufigsten wurde „fettarme“, „cholesterinarme“ und „fleischarme“ Ernährung angegeben. Außerdem aßen die Hautkrebspatientinnen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen tendenziell weniger Obst, Salat und/oder Rohkost.

	Brustkrebs- patientinnen	Patientinnen mit malignem Melanom	Kontroll- patientinnen	p^u
n	158	137	158	-
Brustkrebs in der Familie [%] ^{&}	15,8	5,8	5,7	<0,01
Familienanamnese maligner Erkrankungen [% positiver Antworten]	61,5	47,5	47,1	<0,05
BMI (Median [Range])	25 [18-47]	24 [17-43]	24 [17-52]	n. s.
Übergewicht (BMI>27) [%]	30,4	30,2	31,4	n. s.
Adipositas (BMI>30) [%]	10,1	13,2	19,2	n. s.

Anzahl der Schwangerschaften (Median [Range])	2 [0-8]	2 [0-7]	2 [0-6]	n. s.
Anzahl der Lebendgeburten (Median [Range])	1 [0-7]	1 [0-6]	1 [0-5]	n. s.
Alter bei erster Geburt (Jahre) (Median [Range])	26 [18-40]	24 [17-38]	24 [15-43]	<0,001
Alter bei 1. Geburt >30 Jahre o. Nullipara [%]	37,6	31,4	31,4	n. s.
Frühe Menarche (<12 Jahre) [%]	8,9	16,1	8,3	n. s.
Späte Menopause (>52 Jahre) [%] ⁺	25,3	21,9	15,2	n. s.
Einnahme von hormonhaltigen Medikamenten [#] [%]	85,0	76,1	77,3	n. s.
Einnahme von Kontrazeptiva [#] [%]	61,3	59,9	61,2	n. s.
Einnahme von Östrogenen [#] [%]	39,7	22,8	36,8	<0,01
Einnahme von Schilddrüsenhormonen [#] [%]	18,5	27,0	20,7	n. s.
Verwendung/Einnahme von Cortison [#] [%]	3,7	6,0	15,2	<0,01
„Achten Sie auf Ihre Ernährung?“ [#] [% positiver Antworten]	54,4	56,2	77,9	<0,001
Fettarme Ernährung [#] [%]	35,4	32,9	54,2	<0,001
Cholesterinarme Ernährung [#] [%]	9,5	18,3	27,1	<0,001
Fleischarme Ernährung [#] [%]	23,4	20,4	34,6	<0,05
Täglicher Konsum von Obst, Salat, Rohkost [#] [%]	77,1	67,2	73,4	n. s.
Sport [#] [% positiver Antwort]	45,6	47,5	45,6	n. s.
Umgang mit radioaktivem oder toxischem Material [#] [%]	6,4	9,5	12,7	n. s.

Tabelle 4: Bekannte und fragliche Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs
^uChi-Quadrat-Test & Schwester, Mutter oder Großmutter
[#]vor der Diagnosestellung bei Brustkrebs- und Melanompatientinnen, zum Zeitpunkt der Befragung in der Kontrollgruppe
⁺n=289 Frauen, die zum Zeitpunkt der Befragung >52 Jahre alt waren

4.5 Risikofaktoren für das maligne Melanom

Tabelle 5 zeigt, dass an dem hier gewählten Kollektiv trotz der limitierten Fallzahl nahezu alle bekannten Risikofaktoren für das maligne Melanom, wenn auch teilweise nicht statistisch signifikant, bestätigt werden konnten. Als hauptsächliche Risikofaktoren bezüglich der UV-Exposition stellten sich die Verwendung von Heimsonnen und mehr als 5 Sonnenbrände in der Kindheit heraus.

	Brustkrebs- patientinnen	Patientinnen mit malignem Melanom	Kontroll- patientinnen	p^u
n	158	137	158	-
>50 Muttermale [%]	15,6	32,9	17,8	<0,05
Muttermale mit Ø ≥5mm [%]	41,0	70,1	38,7	<0,001
Hauttyp 1-2 [%]	47,8	67,9	31,9	<0,001
Malignes Melanom in der Familie [%] ^{&}	5,1	5,8	1,3	n. s.
>5 Sonnenbrände in der Kindheit [%]	11,9	24,0	12,4	<0,05
Arbeit im Freien [%]	20,5	27,9	23,4	n. s.
Häufiger Aufenthalt im Freien [#] [%]	77,7	75,9	86,0	n. s.
>3 Wochen Sonnenurlaub im Jahr [#] [%]	16,2	19,0	16,5	n. s.
Besuch von Solarien [#] [%]	21,5	19,0	24,2	n. s.
Verwendung von Heimsonnen [#] [%]	8,9	10,2	3,2	<0,05
UV-Bestrahlung [#] [%]	3,2	3,7	4,5	n. s.
Verwendung von Sonnenschutz [#] [%]	81,3	82,2	80,3	n. s.

Tabelle 5: Bekannte und fragliche Risikofaktoren für die Entstehung des malignen Melanoms

^uChi-Quadrat

[&]Geschwister, Eltern oder Großeltern

[#]vor der Diagnosestellung bei Brustkrebs- und Melanomapatientinnen, zum Zeitpunkt der Befragung in der Kontrollgruppe

4.6 Lebensgewohnheiten

Den Nikotinkonsum betreffend zeigten sich statistisch signifikant mehr Exraucherinnen in der Hautkrebsgruppe, die meisten Nichtraucherinnen in der Brustkrebsgruppe und die meisten Raucherinnen in der Kontrollgruppe.

Brustkrebspatientinnen gaben häufiger regelmäßigen Alkoholkonsum an (n.s.).

Mehr als die Hälfte der Kontrollpatientinnen gab an, nach 23 Uhr zu Bett zu gehen und weniger als 7 Stunden pro Tag zu schlafen.

	Brustkrebs- patientinnen	Patientinnen mit malignem Melanom	Kontroll patientinnen	P^{II}
n	158	137	158	-
Nichtraucher [%]	66,5 [#]	54,0 ^α	48,4^{&}	<0,001
Exraucher [%]	21,3 [#]	28,5^α	21,7 ^{&}	
Raucher [%]	12,3 [#]	17,5 ^α	29,9^{&}	
Regelmäßiger Alkoholkonsum [%]*	41,4	29,9	34,2	n. s.
Früher höherer Alkoholkonsum [%]	16,5	22,6	24,5	n. s.
Zeitpunkt des „zu Bett Gehens“: vor 23 Uhr ⁺ [%] ^α	59,6	55,5	47,1	n. s.
>7 Stunden Schlaf ⁺ [%] ^α	47,7	57,7	44,9	n. s.

Tabelle 6: Lebensgewohnheiten der befragten Patientinnen

^{II}Chi-Quadrat

[#]n=155, [&]n=157, ^αn=137

*mindestens zweimal wöchentlich

⁺vor der Diagnosestellung bei Brustkrebs- und Melanompatientinnen, zum Zeitpunkt der Befragung in der Kontrollgruppe

4.7 Nachtschichtarbeit

Die durch die Bundesanstalt für Statistik angegebenen 10% Nachtschichtarbeiterinnen in den alten deutschen Bundesländern (Statistisches Bundesamt, Persönliche Mitteilung) konnten in dem hier untersuchten Kollektiv mit im Mittel 11,2% der Frauen im Schichtdienst mit Nachtschichtarbeit bestätigt werden (Tabelle 7). Innerhalb der 3 Kollektive ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der Nachtschichtarbeit. Tabelle 7 zeigt auch die absoluten Häufigkeiten von Nachtdienst, Bereitschaftsdienst, „Tagschlaf“ nach der Schichtarbeit und tagheller Beleuchtung während der Arbeit. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde hier auf einen statistischen Vergleich verzichtet.

	Brustkrebs- Patientinnen n=158	Patientinnen mit malignem Melanom n=137	Kontroll- patientinnen n=158	p
Schichtarbeit [%] ^{\$}	8,9	9,5	15,2	n. s.
Schichtarbeit [n] ^{\$}	14	13	24	n. s.
Zeitraum Beginn Schichtarbeit - Diagnose (Median [Range]) (Jahre)	27 [1-47]	24 [6-41]	30 [7-51]	-
Zeitraum Ende Schichtarbeit -Diagnose (Median [Range]) (Jahre)	21 [0-33]	11 [0-38]	10 [0-49]	-
Dauer Schichtarbeit (Median [Range]) (Jahre)	5 [1-45]	6 [1-34]	16 [2-33]	-
Nachtdienst ^{\$}	8	11	16	-
Bereitschaftsdienst ^{\$}	1	1	0	-
Beleuchtung während der Arbeit: taghell ^{\$}	6	7	9	-
Tagschlaf nach der Schichtarbeit ^{\$}	9	11	20	-

Tabelle 7: Charakteristika der Nachtschichtarbeit in den drei Untersuchungsgruppen
^{\$}vor der Diagnosestellung bei Brustkrebs- und Melanompatientinnen, zum
Zeitpunkt der Befragung in der Kontrollgruppe

4.8 Allergische und dermatologische Erkrankungen

Im Bereich der atopischen Erkrankungen und allergischen Erscheinungen zeigte sich, dass Asthma in der Kontrollgruppe häufiger angegeben wurde als von den Tumorpatientinnen. Insgesamt ließen sich tendenziell mehr Atopikerinnen in der Kontrollgruppe finden.

	Brustkrebs- patientinnen	Patientinnen mit malignem Melanom	Kontroll- patientinnen	p
n	157*	137*	157*	-
Asthma [%]	5,7	5,8	11,5	n. s.
Schuppenflechte [%]	3,8	3,7	3,8	n. s.
Nasale Allergien [%]	19,9 (156)	16,1	17,2	n. s.
Beugenekzem [%]	1,9	2,9	1,9	n. s.
Neurodermitis [%]	1,9	1,5	2,6	n. s.
Kontaktekzem [%]	16,9 (148)	19,0	18,1 (149)	n. s.
Lebensmittelallergie [%]	9,9 (91)	9,6 (135)	9,0 (122)	n. s.
Akne [%]	20,4	16,8	16,6	n. s.
Bei Dermatologen wegen Akne [%]&	14,0	9,6	10,9	n. s.
Erfolg der Aknetherapie [%]&	36,4	61,5	41,2	n. s.
Atopie allgemein [%]	34,1 (91)	35,6 (135)	41,8 (122)	n. s.
Atopie ohne Lebensmittelallergie bzw. Kontaktekzem [%]	24,2	19,7	24,8	n. s.
Atopie ohne Asthma [%]	31,9 (91)	34,8 (135)	37,7 (122)	n. s.

Tabelle 8: Atopische Erkrankungen und andere dermatologische Erscheinungen
 & % der vorangegangenen Rubrik
 * in Klammern die Patientinnenzahl, wenn davon abweichend

4.9 Multiple logistische Regressionsmodelle

4.9.1 Brustkrebs

Anhand der schon bekannten und in diesem Kollektiv univariat bestätigten Risikofaktoren (univariat statistisch signifikant bzw. $p < 0,10$) wurden zwei multiple logistische Regressionsmodelle entwickelt mit der abhängigen Variablen Brustkrebs- versus Kontrollgruppe. In das Modell aufgenommen wurde für die erste Berechnung (Abbildung 6) als unabhängige Variable Mammakarzinom in der Familie, deutliches Übergewicht ($\text{BMI} > 30$), Alter bei erster Geburt über 30 Jahre bzw. Nullipara, frühe Menarche (< 12

Jahre) und orale Kontrazeptiva- bzw. Östrogeneinnahme vor der Diagnose. Als statistisch signifikanter Risikofaktor zeigte sich in diesem Modell Brustkrebs in der Familienanamnese (Mutter, Geschwister, Großmutter);(Abbildung 6).

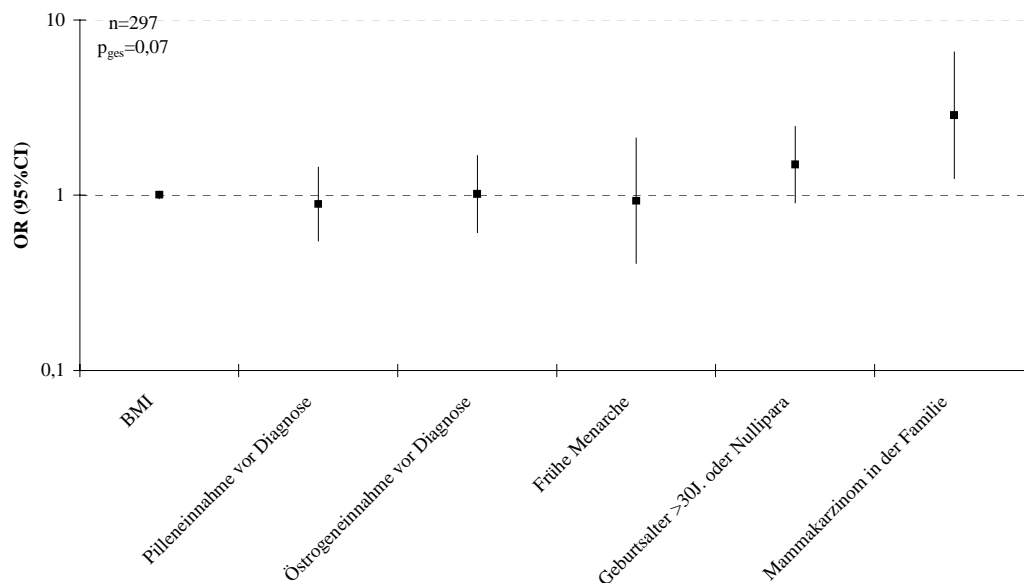


Abbildung 6: Multiples logistisches Regressionsmodell
Abhängige Variable: Patientinnen mit Mammakarzinom (1) vs. Kontrollgruppe (0)

Für die Berechnung weiterer möglicher Risikofaktoren wurden die Risikofaktoren, die in letzterem Modell ein $p < 0,10$ ergaben, in ein weiteres multiples Modell aufgenommen. In diesem wurden zudem die in den univariaten Modellen potentiellen Risikofaktoren Krebs in der Familie, Cortisoneinnahme, Ernährungsgewohnheiten, Rauchverhalten und Asthma aufgenommen. Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse des zweiten Modells. Als Risikofaktoren für die Entstehung des Mammakarzinoms bestätigten sich hier insbesondere die bekannten Risikofaktoren Mammakarzinom in der Familienanamnese sowie tendenziell auch späte Erstgeburt bzw. Nullipara. Darüber hinaus zeigte sich Krebs in der Familie (OR $[\pm 95\% \text{CI}] = 1,93 [1,07-3,46]$) als statistisch signifikanter Risikofaktor. Schützend auf die Entstehung von Brustkrebs zeigten sich auch im multiplen Modell „bewußte“ Ernährung (0,32 [0,18-0,60]), Cortisoneinnahme bzw. -verwendung (0,24 [0,07-0,76]) und Rauchen (0,55 [0,38-0,79]).

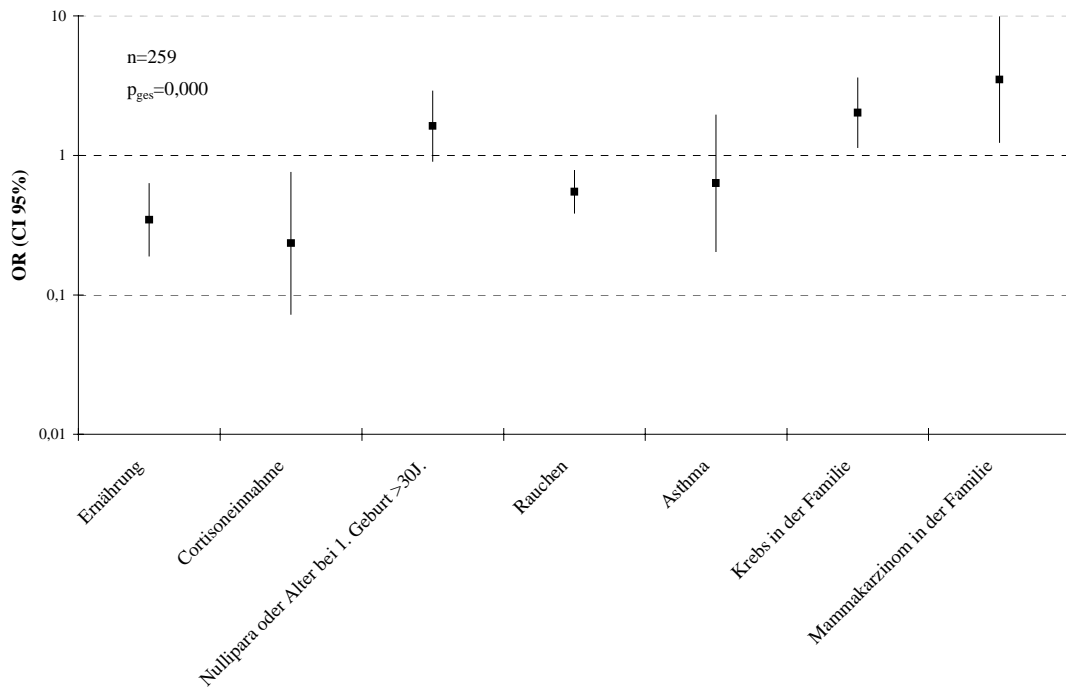


Abbildung 7: Multiples logistisches Regressionsmodell
Abhängige Variable: Patientinnen mit Mammakarzinom (1) vs. Kontrollgruppe (0)

4.9.2 Malignes Melanom

Für die Patientinnen mit der Diagnose malignes Melanom wurden ebenfalls zwei multiple logistische Regressionsmodelle schon bekannter und möglicher Risikofaktoren entwickelt. In das erste Modell wurden als unabhängige Variablen die schon bekannten Risikofaktoren Muttermalanzahl über 50, Muttermaldurchmesser über 5 mm, Hauttyp 1 oder 2, mehr als 5 Sonnenbrände in der Kindheit und Heimsonnenverwendung aufgenommen. Eine signifikante Risikoerhöhung für das maligne Melanom im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten bis auf die Angaben zu den Sonnenbränden in der Kindheit alle Faktoren (Abbildung 8).

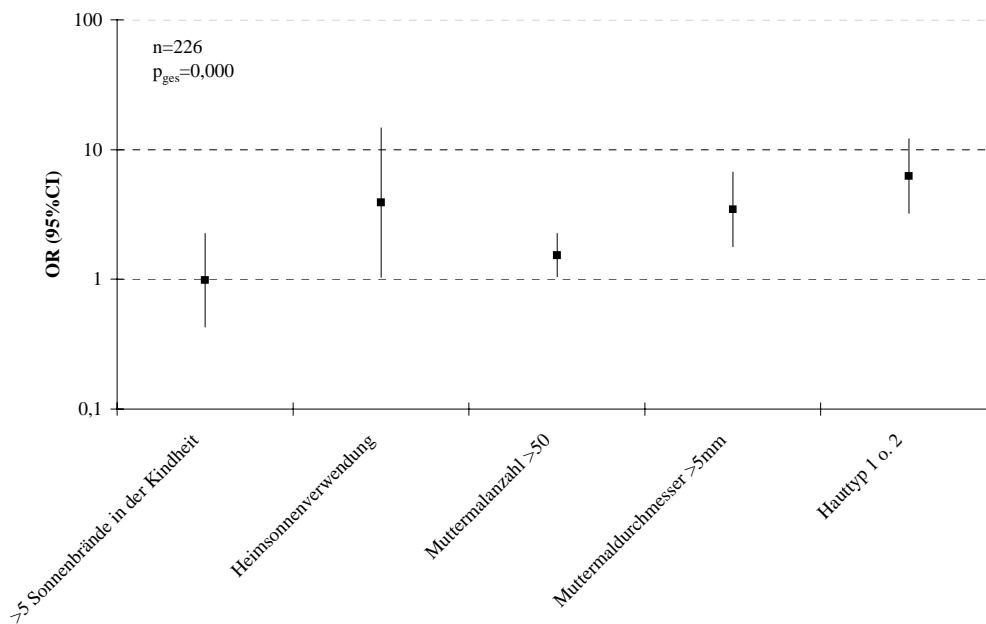


Abbildung 8: Multiples logistisches Regressionsmodell
 Abhängige Variable: Patientinnen mit malignem Melanom (1) vs. Kontrollgruppe (0)

Alle in Abbildung 8 bestätigten Risikofaktoren ($p < 0,10$) für malignes Melanom wurden wiederum in ein weiteres multiples Modell übernommen. Zusätzlich aufgenommen wurden die in den univariaten Modellen statistisch signifikanten potentiellen Risikofaktoren >7 Schlafstunden, Achten auf Ernährung, Cortisonverwendung/-einnahme, Östrogeneinnahme, frühe Menarche, Rauchen, Asthma und malignes Melanom in der Familie. Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse dieses Modells. Als Risikofaktoren für die Entstehung des malignen Melanoms bestätigten sich hier insbesondere die bekannten Risikofaktoren Muttermalgröße >5 mm, Hauttyp 1 oder 2 und Heimsonnenverwendung. Darüber hinaus war das maligne Melanom in der Familie ($OR [\pm 95\% CI] = 14,21 [1,17-172,50]$) statistisch signifikant mit malignen Melanomen assoziiert. Hinweise auf einen schützenden Effekt vor der Entstehung eines malignen Melanoms zeigte auch im multiplen Modell das Achten auf Ernährung ($0,29 [0,14-0,62]$). Als tendenzieller Schutzfaktor vor einem malignen Melanom ergaben sich die Östrogeneinnahme ($0,48 [0,23-1,03]$) und Asthma ($0,26 [0,06-1,20]$). Die frühe Menarche ($2,38 [0,85-6,66]$) war tendenziell mit malignem Melanom assoziiert.

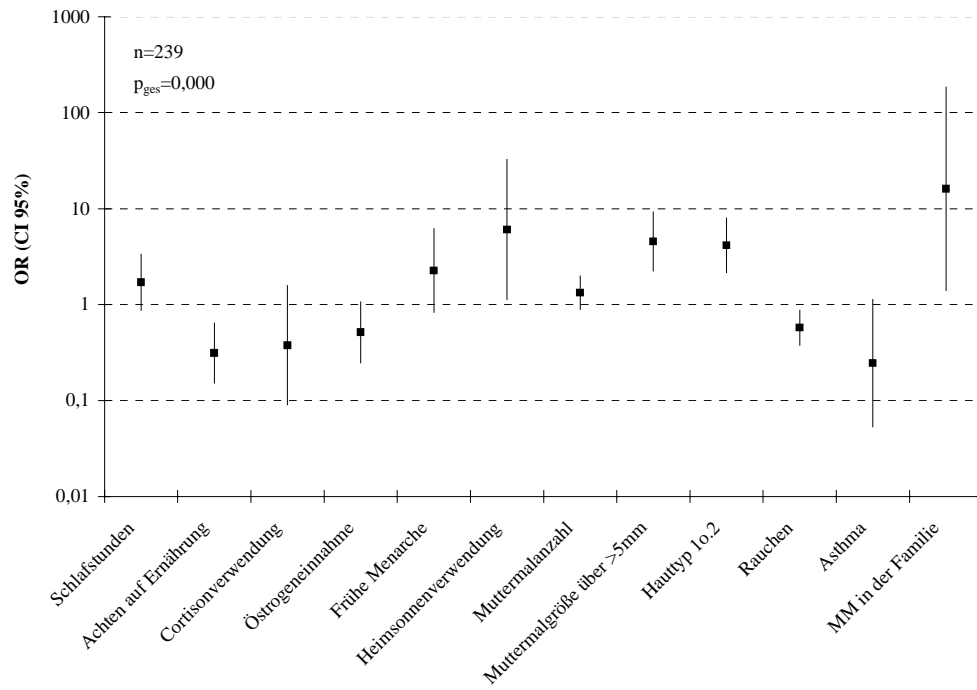


Abbildung 9: Multiples logistisches Regressionsmodell
 Abhängige Variable: Patientinnen mit malignem Melanom (1) vs. Kontrollgruppe (0)

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es, einen geeigneten Fragebogen zur aufgestellten Hypothese zu entwickeln, ob Nachtschichtarbeit, im Sinne von Dauernachtschicht- oder Wechselschichtarbeit mit Nachtschichten, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms darstellt bzw. das maligne Melanom hormonabhängig sein könnte. Weiterhin sollte mit dem Fragebogen erfasst werden, ob mit diesem die Durchführung einer Folgestudie an ca. 5000 Frauen möglich ist.

Neben einer sehr hohen Teilnahmerate, einer guten Vergleichbarkeit der Gruppen sowie einer guten Reliabilität des Fragebogens bestätigten sich die schon aus internationalen Studien bekannten Risikofaktoren für beide Malignome.

Darüber hinaus ergaben sich Hinweise auf einen inversen Zusammenhang zwischen fettarmer, cholesterinarmer oder fleischarmer Kost sowie atopischer/asthmatischer Anamnese und den untersuchten Krebserkrankungen.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Fragebogen

Die Verfasserin dieser Arbeit hat die Befragung aller Probandinnen allein durchgeführt, wobei das Problem einer möglichen Beeinflussung der Probandinnen mit Folge eines Interviewer/Informations-Bias verringert wurde.¹¹⁰ Darüber hinaus wurde durch die Befragung im Wortlaut des Fragebogens einem Interviewerbias entgegengewirkt.

5.1.2 Studienform

Eine Fall-Kontroll-Studie sollte im Idealfall frei von folgenden 3 Fehlern sein¹¹⁰: 1. Selektionsbias: Unterschiede in der Auswahl der Fälle und Kontrollen, 2. Informations-Bias: Unterschiede in der Genauigkeit der erhaltenen Informationen, 3. Confounding: Verzerrung des Effekts durch andere, nicht erhobene Risikofaktoren, die mit Exposition und Zielgröße assoziiert sind.

Die Vorteile dieser an drei Universitätskliniken in München durchgeführten Fall-Kontroll-Studie sind die vergleichsweise schnelle und preiswerte Durchführbarkeit in kurzer Zeit an einer gewünschten Fallzahl. Wie an der hohen Responserate ersichtlich, sorgt die hier gewählte Form des Studiendesigns für eine Minimierung des Selektionsbias.¹¹⁰ Ein höherer

Selektionsbias wäre aufgrund niedrigerer Responserate in z.B. Bevölkerungs- bzw. Nachbarschaftskontrollgruppen zu erwarten.¹¹¹

Das Erheben von retrospektiven Daten kann weiterhin zu einem „Erinnerungsbias“ (=Informationsbias) führen¹¹⁰, da die Fälle bereits Zeit hatten, sich mit den bekannten Risikofaktoren auseinander zu setzen und sich an diese besser zu erinnern als Kontrollen¹¹². Somit ist zu überlegen, ob bei Ausfüllen des Fragebogens die Zeit vor der Diagnose bei den Fällen vergleichbar gut rekonstruierbar war wie bei den Kontrollen. In diese Studie wurden, wie auch bei Horn-Ross et al.¹¹³, nicht inzidente Mammakarzinom- bzw. Melanompatientinnen aufgenommen, ungeachtet des Zeitpunktes der Krebsdiagnose. Somit lag der Zeitpunkt der Diagnosestellung teilweise mehr als 5 Jahre zurück. Es sollten daher in der Folgestudie nach Möglichkeit inzidente Fälle befragt werden. Auf der anderen Seite beinhaltet die Verwendung von inzidenten Fällen zum einen das Problem, eine ausreichende Zahl von Patientinnen einschließen zu können, zum anderen haben viele Frauen zu einem solch frühen Zeitpunkt die Diagnose noch nicht verarbeitet und sind daher eventuell zu einer Befragung noch nicht bereit.

5.1.3 Kollektiv

Die Nachsorgepatientinnen leben in einem großen Einzugsbereich (teilweise außerhalb Oberbayerns). Damit setzte sich das Kollektiv aus Probandinnen verschiedener Regionen zusammen. Die Definition der Kontrollgruppe stellte sich daher als schwierig heraus. Wichtig war insbesondere, dass die Kontrollprobandinnen sowohl aus dem gleichen Einzugsgebiet wie die beiden Fallgruppen stammten als auch in der Vorgeschichte keine Krebserkrankung aufwiesen. Hierzu wurde die chirurgische Notfallambulanz der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München gewählt.

Daher ist bezüglich eines möglichen Selektionsbias zu überlegen, ob die Notaufnahme der Chirurgischen Klinik und Poliklinik hauptsächlich Akut-Patientinnen aus der näheren Umgebung aufgenommen haben könnte, während die Fälle aus größerer Entfernung angereist kamen¹¹⁴ bzw. die Universitätsfrauenklinik einen anderen Teil der Bevölkerung behandeln würde (z.B. weil sie als Spezialklinik schwierige Fälle aus der gesamten Region bevorzugt). Da die chirurgischen Probandinnen auch aus den Stationen 2, 3 und 4 der Chirurgischen Klinik zu ungefähr jeweils gleichen Anteilen hinzugezogen wurden, war die Kontrollgruppe bezüglich der Wohnorte weitgehend identisch mit denen der Fallgruppen. Eine Minimierung des Selektionsbias ist z.B. dann gegeben, wenn geeignete Kontrollen in

das gleiche Krankenhaus der Fälle aufgenommen werden würden, hätten sie die Krankheit der Fälle entwickelt.¹¹⁰ Da alle drei Kliniken der gleichen Universität entstammen, kann vermutet werden, dass ein Patient mit anderer ernsthafter Erkrankung vom gleichen Arzt ebenfalls in die entsprechende Universitätsklinik überwiesen worden wäre.

Ein Vergleich zweier verschiedener Kontrollgruppen wurde in einer Fall-Kontroll-Studie bezüglich Östrogeneinnahme und Brustkrebsrisiko durchgeführt⁹⁸: Kontrollen stellten hier einerseits Besucher (ausschließlich erstgradig Verwandte) im selben Krankenhaus der Fälle und andererseits Orthopädie-Patientinnen einer größeren Unfallklinik dar. Bei diesem Vergleich konnten keine Unterschiede in den Risikoschätzern gefunden werden.

Die Befragung von stationären Patientinnen könnte auch den Recall-Bias vermindert haben, da Kranke bezüglich der Informationsqualität den Fällen eher ähnlich erscheinen als Gesunde. Andererseits ist zu überlegen, ob verschiedene Krankheiten bei den Kontrollen zu einer Anreicherung anderer, mit der Krankheit der Fälle nicht assoziierter Expositionen geführt haben könnten („Berkson Bias“).¹¹⁰

Eine zufällige Befragung einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe der weiblichen Bevölkerung wäre mit höheren Kosten und größerem Zeitaufwand verbunden gewesen. Die Zahl der Nonresponder wäre vermutlich stark angestiegen, da bevölkerungsbezogene Kontrollen im Gegensatz zu Krankenhauskontrollen eine geringere Motivation besitzen, an einer Studie teilzunehmen.¹¹⁴

In den in der Literatur genannten Fall-Kontroll-Studien zu Risikofaktoren von Brustkrebs und malignen Melanomen wurden unterschiedliche Methoden verwendet, um die Kontrollgruppe auszuwählen. Die Studie von Dietz et al.⁹⁷ hat beispielsweise nur Fälle miteingeschlossen, die nicht über 75 Jahre alt waren und deren Diagnose nicht länger als 2 Jahre zurücklag. Allerdings erfolgte hier die Datenerfassung über 3 Jahre hinweg mit über 6000 Patientinnen. Andere Studien^{33, 52} wählten die Kontrollen durch „random digit dialing“ aus. In zwei weiteren vergleichbaren Studien^{38, 102} wurden prämenopausale, an Brustkrebs erkrankte Patientinnen im Alter über 40 Jahren eingeschlossen, die in größeren Kliniken per standardisiertem Fragebogen befragt wurden. Da in den USA kein Einwohnermeldeamt existiert, wurde die Kontrollgruppe aus einer Liste aller Fahrzeughalter gezogen und der Fallgruppe entsprechend gematcht. Der Zeitraum zwischen Diagnose und Befragung betrug hier ca. 2 Monate. Andere Autoren schlossen Frauen mit neu aufgetretenem Brustkrebs als Primärtumor in ihre Studie ein. Der Median des Zeitraums zwischen Diagnose und Interview betrug in dieser Untersuchung ein halbes Jahr.³³

Insgesamt ist aus den genannten Verfahren zu folgern, dass das für diese Studie gewählte

Design mit anderen Studien vergleichbar ist. Um eine möglichst repräsentative Stichprobe zu erlangen, wäre es sinnvoll in der Fortführung dieser Studie Patientinnen weiterer Zentren wie z.B. nichtuniversitärer Kliniken einzuschließen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Akzeptanz und Reliabilität des Fragebogens

Die Ergebnisse zur Reliabilität des Fragebogens deuten auf eine insgesamt sehr gute Durchführbarkeit der Befragung hin. Die Patientinnen hatten kaum Probleme mit der zuverlässigen Beantwortung der Fragen.

Fragen, die zu Sonnenbränden in der Kindheit, Helligkeit während einer Nachtschicht, Uhrzeit des Zubettgehens und den täglichen Schlafstunden vor der Diagnose gestellt wurden, ergaben eine weniger gute Übereinstimmung der Antworten. Die Frage zu Sonnenbränden in der Kindheit war aufgrund der großen zeitlichen Distanz für die meisten eher schwer zu beantworten. Bei der Zweitbefragung gaben die Hautkrebspatientinnen häufiger Sonnenbrände in der Kindheit an. Das Ergebnis von Cockburn et al.¹¹² zeigt ebenfalls weniger gute Übereinstimmung von Angaben bezüglich der Sonnenexposition in der Kindheit. Auch die Frage zu Hormonen gab, wie aus der Angabe des Präparatenamens bzw. der Nachfragen im Interview ersichtlich wurde, gelegentlich zur Verwirrung Anlass. Hier sollten die Synonyme mit „Pille“ und „Wechseljahrshormone“ mitaufgeführt und unter Beispielnennung bzw. mit Bildern von Präparatepackungen zur Wahl gestellt werden. Den Namen der jeweiligen Präparate anzugeben stellte für die meisten Frauen eine Überforderung dar.

Sehr viele Krebspatientinnen vermissten Fragen zur psychischen Befindlichkeit. Dies sei laut vielen Patientinnen ein Thema, das viele der erkrankten Frauen betreffen würde. Eine Aufnahme von Fragen zur Lebensqualität würde allerdings den Rahmen dieser Studie sprengen. Detailliertere Fragen zur Ernährung wären interessant gewesen, waren aber nicht Hauptfokus dieser Studie.

5.2.2 Diskussion der Risikofaktoren für Mammakarzinom

Die schon bekannten Risikofaktoren für Mammakarzinom ließen sich in dieser Studie weitgehend bestätigen.

Schon lange bekannt ist der Zusammenhang zwischen Krebs in der Familie und dem höheren Risiko an Krebs zu erkranken¹⁴: Ist ein bzw. sind beide Elternteile an irgendeiner Krebsart erkrankt, so steigt das Brustkrebsrisiko auf das 1,2- bzw. das 1,4-fache an. Diese Risikoerhöhung zeigte sich auch in der vorliegenden Studie.

Wie auch in der Studie von Primic-Zakelj et al.¹¹⁵ ergab sich kein Zusammenhang zwischen Östrogeneinnahme und Brustkrebsentstehung. Andere Untersuchungen zeigten eine Risikoerhöhung für Brustkrebs nur tendenziell¹¹⁶ bzw. nur für peri- und postmenopausale Frauen, die jemals menopausale Östrogene angewandt haben⁹⁸.

Der Risikofaktor „frühe Menarche“ für die Brustkrebsgruppe konnte in dieser Studie wie auch bei anderen Autoren^{15, 17, 45, 115} nicht bestätigt werden. Dagegen zeigte sich die frühe Menarche tendenziell am häufigsten in der Hautkrebsgruppe, was zur Diskussion Anlass gibt, ob Hautkrebs evtl. mit einem früheren Östrogen- bzw. Gestagenanstieg im Blut im Vergleich zu anderen Frauen zusammenhängt (siehe auch 5.2.3).

Der bekannte Risikofaktor „späte Menopause“ wurde bei den Krebspatientinnen nur tendenziell häufiger angegeben als in der Kontrollgruppe. Eine Aussage hierzu ist insofern problematisch, da in die Berechnung alle Frauen, d.h. auch prämenopausale Frauen als „nicht spätmenopausal“ bzw. Frauen mit künstlich eingeleiteter Menopause (im Rahmen der Brustkrebstherapie) miteingeschlossen wurden. Eine Trennung in Prä- und Postmenopausalgruppen war im Rahmen dieser Studie aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Deswegen wurde dieser Risikofaktor für die Erstellung der multiplen logistischen Modelle nicht mitaufgenommen. Zum Vergleich wurden in einer Studie¹¹⁴ Frauen als postmenopausal eingestuft, wenn sie länger als 1 Jahr vor der Diagnose nicht mehr menstruierten und keine Hormonsubstitutionstherapie aufwiesen bzw. diese vor Menstruationsende aufwiesen, aber mindestens 55 Jahre waren. Da die Risikofaktoren für prä- und postmenopausalen Brustkrebs unter Umständen verschieden sind, wäre es in der Hauptstudie wünschenswert, eine ausreichende Anzahl prä- und postmenopausaler Frauen einzuschließen, so dass eine stratifizierte Analyse möglich wird.

5.2.3 Diskussion der Risikofaktoren für malignes Melanom

Die schon bekannten Risikofaktoren für das maligne Melanom ließen sich in unserer Untersuchung ebenfalls weitgehend bestätigen. Darüber hinaus gaben die Hautkrebspatientinnen am wenigsten häufig an, Östrogene eingenommen zu haben. Hier stellt sich die Frage, ob mit einem höheren Östrogenspiegel im Blut ein Schutz vor malignem

Melanom assoziiert sein könnte, wobei lediglich bei Holly et al.²³ ein mit unseren Resultaten vergleichbares Ergebnis zu finden war. Im Gegensatz dazu könnte die frühe Menarche mit häufigstem Vorkommen in der Hautkrebsgruppe auf einen Zusammenhang zwischen einem höheren Östrogenspiegel und dem malignen Melanom hindeuten. Die Autoren Le et al. beschrieben hierzu ein 5,4-fach erhöhtes Melanomrisiko für Frauen mit früher Menarche, allerdings wurde hier die frühe Menarche mit <14 Jahren definiert.³⁰ Die gleichen Autoren beschrieben gegenteilig zu oben genanntem Ergebnis ein erhöhtes Melanomrisiko, wenn Kontrazeptiva 10 Jahre oder länger eingenommen wurden.³⁰ Ein in vitro-Versuch zeigte einen inhibierenden Effekt von Östrogenen auf Zellen von Melanommetastasen.³² Östrogene haben darüber hinaus einen die Wundheilung verstärkenden Effekt. Dies könnte auf eine verstärkte Immunsystemaktivierung in der Haut durch Östrogene hindeuten.¹¹⁷

5.2.4 Diskussion der möglichen Risikofaktoren für beide Krebsarten

Was die Ernährung betrifft, zeigte sich in unserer Studie ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Fallgruppen und Kontrollpatientinnen. Die Patientinnen der Kontrollgruppe gaben an, wesentlich häufiger auf ihre Ernährung geachtet zu haben als die Krebspatientinnen. Die von den Gruppen am häufigsten angegebenen Ernährungsqualitäten waren fettarme, fleischarme und cholesterinarme Ernährung. Eine genauere Differenzierung, z.B. mit aufwendigen „food frequency“-Fragebögen, muß der Hauptstudie vorbehalten bleiben. In der Literatur wird diesbezüglich kontrovers diskutiert.^{34, 35, 37, 38, 40, 41, 53, 118} Für Deutschland existieren Ergebnisse der EURAMIC-Studie: Hier wurde beschrieben, dass Fettsäurenkonsum nicht mit einer Änderung des Brustkrebsrisikos verbunden ist.¹¹⁹ Wie auch in unserer Untersuchung zeigte sich in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Obst, Salat und rohem Gemüse und dem Brustkrebsrisiko.¹²⁰ Andere Studien berichteten über eine Risikominderung für Brustkrebserkrankung durch Ernährung mit Gemüse und Obst.^{37, 38} Bezüglich des malignen Melanoms deuten neuere Ergebnisse auf einen protektiven Effekt durch Gemüse- und Fruchteverzehr hin.⁴³

Ein neuer Aspekt unserer Studie ist, dass die Kontrollgruppe signifikant häufiger Cortison eingenommen/angewendet hat als die beiden Fallgruppen, was folglich die Frage aufkommen lässt, ob Cortison vor Brust- bzw. Hautkrebs schützen könnte. In der Literaturrecherche fanden sich keine Studien zum Zusammenhang zwischen Cortisonanwendung bzw. -einnahme und Entstehung von Brustkrebs bzw. malignem

Melanom. Lediglich eine Literaturstelle²⁸ beschrieb einen Zusammenhang zwischen niedrigerem Cortisolspiegel brustkrebskranker Frauen und höherer Mortalitätsrate. Die Ergebnisse der Hauptstudie bleiben daher abzuwarten.

5.2.5 Diskussion der Lebensgewohnheiten

Die meisten Raucher und Exraucher in dieser Untersuchung fanden sich in der Kontrollgruppe. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in der Tatsache, dass Raucherinnen ein erhöhtes Risiko aufweisen, in eine chirurgische Klinik aufgenommen zu werden.^{111, 121}

Das Thema Alkoholkonsum war in dieser Studie schwierig zu erfassen. Die Patientinnen zögerten regelmäßig mit ihren Angaben zum Alkoholkonsum. Longnecker et al. beschrieben, daß die Angaben von Brustkrebspatientinnen bezüglich ihres Alkoholkonsumes in der Zeit vor der Diagnose zuverlässig waren.¹²² Der früher höhere Alkoholkonsum in der Kontrollgruppe deckt sich mit einigen Ergebnissen in der Literatur.^{12, 54, 55} Die Tatsache des häufigsten regelmäßigen Alkoholkonsumes in der Brustkrebspatientinnengruppe könnte darauf hindeuten, dass die Brustkrebspatientinnen nach ihrer Diagnose den Alkoholkonsum erhöht haben.

5.2.6 Diskussion der Nachtschichtarbeit

Die vom Bundesamt für Statistik gemeldeten 10 % Frauen im erwerbstätigen Alter, die in Nachtschichten arbeiten (persönliche Mitteilung des statistischen Bundesamtes), konnten in unserer Studie tendenziell bestätigt werden.

Eine Aussage bezüglich des Zusammenhangs zwischen Nachtschichtarbeit und Brust- bzw. Hautkrebs kann in der hier vorliegenden Pilotstudie aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht getroffen werden. Neben einem von Stevens⁷⁴ an Ratten bestätigten erhöhten Brustkrebsrisiko bei nächtlicher konstanter Lichteinwirkung zeigte eine Auswertung von Einträgen aus dem Bevölkerungsregister in Dänemark¹²³, dass Nachtschichtarbeit mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko assoziiert sein könnte. Fall-Kontroll-Studien sind nun notwendig, um diesen Zusammenhang zu bestätigen.

5.2.7 Diskussion der allergischen und dermalen Vorerkrankungen

Es zeigte sich ein tendenziell höherer Anteil von Probandinnen mit allergischen Symptomen bzw. Krankheiten in der Kontrollgruppe als in den Gruppen der

Tumorpatientinnen. Dies ergibt die Überlegung, ob bei Atopikern das Immunsystem –vereinfacht gesagt- „aktiver“ sein könnte und damit Krebszellen eher eliminiert werden im Vergleich zu Probandinnen ohne Atopie. Nach einer Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Atemwegsallergien und Krebsentwicklung in Bezug auf die embryologische Herkunft des erkrankten Gewebes⁵⁹ zeigte sich eine statistisch signifikant verminderte Häufigkeit von Atemwegsallergien bei Probanden mit malignen Tumoren endodermaler Herkunft. Tumoren ektodermaler Herkunft hingegen, wie z.B. Brust- bzw. Hauttumore, waren verstärkt bei Atopikern zu finden. Dieses Ergebnis widerspricht dem hier gezeigten.

Entsprechend unserem Ergebnis beschrieben auch Holly et al.²³ einen protektiven Effekt von Akne auf die Melanomentstehung. Hierdurch entsteht die Hypothese, daß bei Aknepatienten in Folge eines häufigeren Dermatologenbesuches verdächtige Nävi frühzeitiger reseziert werden als bei Hautgesunden. Eine andere Studie konnte diesen Zusammenhang nicht bestätigen.¹²⁴

6. Zusammenfassung

Mammakarzinome und maligne Melanome liegen in Deutschland an führender Stelle der malignen Erkrankungen der Frau. In der vorliegenden Pilotstudie wurde ein Fragebogen entwickelt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Brust- bzw. Hautkrebs zu untersuchen. Darüber hinaus sollten mit diesem Fragebogen weitere gesicherte und mögliche Risikofaktoren für die Malignome erfaßt werden.

Zwischen Juni und Oktober 1999 wurden die Daten von 158 Brustkrebs-, 137 Melanomfällen und 158 Kontrollpatientinnen aus 3 Universitätskliniken in München im standardisierten Interview erhoben. Darüber hinaus wurde an einer Stichprobe von 45 Frauen die intraindividuelle Reliabilität des Fragebogens überprüft. Die Daten wurden mittels logistischer Regression ausgewertet.

Neben einer guten Durchführbarkeit der Befragung und einer guten Reliabilität der Fragen konnten die bekannten Risikofaktoren für beide Krebsarten an dieser Stichprobe bestätigt werden. Tendenziell bestätigt wurden auch die durch das statistische Bundesamt angegebenen 10% Nachtschichtarbeiterinnen in den alten Bundesländern. Bezüglich einer möglichen Assoziation zwischen Nachtschichtarbeit und Brust- bzw. Hautkrebs lassen sich aufgrund der niedrigen Fallzahl keine Aussagen treffen.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass bestimmte Ernährungsgewohnheiten mit Mammakarzinomen und malignen Melanomen assoziiert sein könnten: 78% der Frauen in der Kontrollgruppe gaben im Gegensatz zu nur 54% der Brustkrebs- bzw. 56% der Hautkrebspatientinnen an, vor Diagnose auf ihre Ernährung geachtet zu haben. Die weitere Analyse zeigte besonders für fettarme und cholesterinarme Ernährung signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen. Darüber hinaus wiesen die Kontrollen eine höhere Asthma- (11,5% Kontrollen vs. 6% in beiden Fallgruppen) bzw. Atopierate (42% Kontrollen vs. 34% der Brustkrebspatientinnen bzw. 36% der Melanompatientinnen) auf. Die Melanompatientinnen gaben signifikant seltener die Verwendung von Östrogenen an (23% vs. 40% der Brustkrebspatientinnen bzw. 37% der Kontrollen).

Die Untersuchung hat gezeigt, dass der entwickelte Fragebogen für den Einsatz in der Hauptstudie gut geeignet ist. Der möglichen Assoziation zwischen Ernährungsgewohnheiten und den Malignomen sollte dabei nachgegangen werden.

7. Literatur

1. Deutschland AbKi. Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends, Saarbrücken, 2002:44-51.
2. Feige A, Rempfen A, Würfel W, Jawnny J, Caffier H. Frauenheilkunde-Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie. 2. Auflage: Urban und Fischer-Verlag München-Jena, 2001:515-22.
3. Tumorzentrum München, Sauer H. Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 8. Auflage: W. Zuckschwerdt-Verlag München, 2001:44-52, 115-27.
4. Wilmanns W, Huhn D, Wilms K. Internistische Onkologie. 2. Auflage: Thieme-Verlag Stuttgart, 1999:452-461, 657-65.
5. Brenner H, Wiebelt H, Ziegler H. Die Entwicklung der Inzidenz und Prognose des Mammakarzinoms bei jungen Frauen vor dem Hintergrund von Veränderungen des Risikofaktorenprofils. Geburtsh u Frauenheilk 1990; 50:683-8.
6. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsbericht für Deutschland. Metzler-Poeschel-Verlag Stuttgart, 1998:173-7.
7. Bastert G. Spezielle gynäkologische Onkologie II., Band 12. 3. Auflage: Urban und Schwarzenberg-Verlag München, 1996:124-36.
8. Petralia SA, Chow WH, McLaughlin J, Jin F, Gao YT, Dosemeci M. Occupational risk factors for breast cancer among women in Shanghai. Am J Ind Med 1998; 34:477-83.
9. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Gallagher RP, Yang P. Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. J Occup Environ Med 2000; 42:284-310.
10. Tumorzentrum München, Sauer H. Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 7. Auflage: Tumorzentrum München, 1998:2-3.
11. Bender HG, Dietrich K, Künzel W. Allgemeine gynäkologische Onkologie, Band 10. 4. Auflage: Urban und Schwarzenberg-Verlag München, 1998:3-6.

12. Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiol Rev* 1993; 15:256-63.
13. Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T, Rafnsson VV. Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses. *Int J Occup Environ Health* 1997; 3:254-258.
14. Hemminki K, Vaittinen P, Kyyronen P. Modification of cancer risk in offspring by parental cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10:125-9.
15. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:270-7.
16. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336:186-95.
17. Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2000; 11:211-21.
18. Greenstein B, Raue F. *Endokrinologie*. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 1996:74-75.
19. Tumorzentrum München, Volkenandt M, Plewig G. *Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 5. Auflage: W. Zuckschwerdt-Verlag München, 2000:2-18.
20. Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie, Lehrbuch und Atlas*. 14. Auflage: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1998:585-96.
21. Tumorzentrum München, Volkenandt M, Plewig G. *Maligne Melanome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 4. Auflage: Tumorzentrum München, 1999:2-5.
22. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol* 1995; 141:923-33.

23. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995; 141:943-50.
24. Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995; 62:367-76.
25. Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. A Danish case-control study. *Acta Derm Venereol* 1999; 79:74-80.
26. Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995; 62:377-81.
27. Bartsch C, Bartsch H, Jain AK, Laumas KR, Wetterberg L. Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J Neural Transm* 1981; 52:281-94.
28. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:994-1000.
29. Katz VL, Farmer RM, Dotters D. Focus on primary care: from nevus to neoplasm: myths of melanoma in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:112-9.
30. Le MG, Cabanes PA, Desvignes V, Chanteau MF, Mlika N, Avril MF. Oral contraceptive use and risk of cutaneous malignant melanoma in a case-control study of French women. *Cancer Causes Control* 1992; 3:199-205.
31. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, et al. Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer* 1999; 81:918-23.
32. Kanda N, Watanabe S. 17beta-estradiol, progesterone, and dihydrotestosterone suppress the growth of human melanoma by inhibiting interleukin-8 production. *J Invest Dermatol* 2001; 117:274-83.
33. Gilliland FD, Li YF, Baumgartner K, Crumley D, Samet JM. Physical activity and breast cancer risk in hispanic and non-hispanic white women. *Am J Epidemiol* 2001; 154:442-50.

34. Gaard M, Tretli S, Loken EB. Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. *Int J Cancer* 1995; 63:13-7.
35. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31:78-85.
36. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *Jama* 1999; 281:914-20.
37. Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C, Favero A, Talamini R, Negri E. Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology* 1998; 9:338-41.
38. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:340-8.
39. Bingham SA. High-meat diets and cancer risk. *Proc Nutr Soc* 1999; 58:243-8.
40. Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Lumey LH. Diet in adolescence and the risk of breast cancer: results of the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 1999; 10:189-99.
41. Veierod MB, Thelle DS, Laake P. Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: a prospective study of 50,757 Norwegian men and women. *Int J Cancer* 1997; 71:600-4.
42. Bain C, Green A, Siskind V, Alexander J, Harvey P. Diet and melanoma. An exploratory case-control study. *Ann Epidemiol* 1993; 3:235-8.
43. Tatman D, Mo H. Volatile isoprenoid constituents of fruits, vegetables and herbs cumulatively suppress the proliferation of murine B16 melanoma and human HL-60 leukemia cells. *Cancer Lett* 2002; 175:129-39.
44. Gerber M, Boutron-Ruault MC, Hercberg S, Riboli E, Scalbert A, Siess MH. [Food and cancer: state of the art about the protective effect of fruits and vegetables]. *Bull Cancer* 2002; 89:293-312.
45. Habel LA, Stanford JL, Vaughan TL, et al. Occupation and breast cancer risk in middle-aged women. *J Occup Environ Med* 1995; 37:349-56.

46. Goldberg MS, Labreche F. Occupational risk factors for female breast cancer: a review. *Occup Environ Med* 1996; 53:145-56.
47. Elsner G, Nienhaus A, Hensel N, et al. Arbeits- und umweltbedingte Faktoren und Brustkrebsrisiko. *Zbl Arbeitsmed* 1999; 49:373-80.
48. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. II. Phenotypic characteristics and other host-related factors. *Am J Epidemiol* 1995; 141:934-42.
49. Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer* 2000; 87:145-50.
50. Wolf P, Quehenberger F, Mullegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. *Melanoma Res* 1998; 8:370-8.
51. Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11:271-8.
52. Gammon MD, Schoenberg JB, Teitelbaum SL, et al. Cigarette smoking and breast cancer risk among young women (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9:583-90.
53. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. IV. No association with nutritional factors, alcohol, smoking or hair dyes. *Int J Cancer* 1988; 42:825-8.
54. Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 2000; 11:239-47.
55. Schatzkin A, Jones DY, Hoover RN, et al. Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *N Engl J Med* 1987; 316:1169-73.
56. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 316:1174-80.

57. Eriksson NE, Holmen A, Hogstedt B, Mikoczy Z, Hagmar L. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. *Allergy* 1995; 50:718-22.
58. McDuffie HH, Cockcroft DW, Talebi Z, Klaassen DJ, Dosman JA. Lower prevalence of positive atopic skin tests in lung cancer patients. *Chest* 1988; 93:241-6.
59. Cockcroft DW, Klein GJ, Donevan RE, Copland GM. Is there a negative correlation between malignancy and respiratory atopy? *Ann Allergy* 1979; 43:345-7.
60. Fischer T, Wigger-Alberti W, Elsner P. Melatonin in der Dermatologie, Experimentelle und klinische Aspekte. *Hautarzt* 1999; 50:5-11.
61. Kühnel W. Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie. 8. Auflage: Thieme Verlag Stuttgart, 1992:210.
62. Reiter RJ. Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin. *J Cell Biochem* 1993; 51:394-403.
63. Sack RL, Blood ML, Lewy AJ. Melatonin rhythms in night shift workers. *Sleep* 1992; 15:434-41.
64. Reiter RJ. Electromagnetic fields and melatonin production. *Biomed Pharmacother* 1993; 47:439-44.
65. Reiter RJ. Melatonin and human reproduction. *Ann Med* 1998; 30:103-8.
66. Cos S, Sanchez-Barcelo EJ. Melatonin, experimental basis for a possible application in breast cancer prevention and treatment. *Histol Histopathol* 2000; 15:637-47.
67. Qi W, Reiter RJ, Tan DX, et al. Chromium(III)-induced 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA and its reduction by antioxidants: comparative effects of melatonin, ascorbate, and vitamin E. *Environ Health Perspect* 2000; 108:399-402.
68. Maestroni G, Conti A, Pierpaoli W. Melatonin, stress, and the immune system. *Pin Res Rev* 1989; 7:203-226.
69. Pierpaoli W, Maestroni GJ. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects. *Immunol Lett* 1987; 16:355-61.

70. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biol Signals Recept* 2000; 9:160-71.
71. Coleman MP, Reiter RJ. Breast cancer, blindness and melatonin. *Eur J Cancer* 1992; 28:501-3.
72. Ram PT, Yuan L, Dai J, et al. Differential responsiveness of MCF-7 human breast cancer cell line stocks to the pineal hormone, melatonin. *J Pineal Res* 2000; 28:210-8.
73. Mawson AR. Breast cancer in female flight attendants. *Lancet* 1998; 352:626.
74. Stevens RG, Rea MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control* 2001; 12:279-87.
75. Stevens RG, Davis S. The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 1:135-40.
76. Gonzalez R, Sanchez A, Ferguson JA, et al. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma Res* 1991; 1:237-43.
77. Iyengar B. The UV-responsive melanocyte system: a peripheral network for photoperiodic time measurements. a function of indoleamine expression. *Acta Anat* 1998; 163:173-8.
78. Moog R. Chronobiologische Grundlagen der Schichtarbeit - Aktuelle Entwicklungen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1997; 32:15-22.
79. Harma MI, Ilmarinen JE. Towards the 24-hour society--new approaches for aging shift workers? *Scand J Work Environ Health* 1999; 25:610-5.
80. Knauth P. Schichtarbeit. *Z Gastroenterol* 2002; 40 Suppl 1:106-10.
81. Caplan LS, Schoenfeld ER, O'Leary ES, Leske MC. Breast cancer and electromagnetic fields--a review. *Ann Epidemiol* 2000; 10:31-44.
82. Brainard GC, Kavet R, Kheifets LI. The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature. *J Pineal Res* 1999; 26:65-100.

83. Erren T, Erley O, Pinger A, Piekarski C. Neue Aspekte zu elektromagnetischen Feldern (EMF), Melatonin und Krebserkrankungen aus Experiment und Epidemiologie. *Zbl Arbeitsmed* 1999; 49:402-411.
84. Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI, Haldorsen T. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control* 1996; 7:197-204.
85. King AS, Threlfall WJ, Band PR, Gallagher RP. Mortality among female registered nurses and school teachers in British Columbia. *Am J Ind Med* 1994; 26:125-32.
86. Morton WE. Major differences in breast cancer risks among occupations. *J Occup Environ Med* 1995; 37:328-35.
87. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1563-8.
88. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW. Occupation and breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:191-7.
89. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1557-62.
90. Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology* 1998; 9:490-4.
91. Rohr UD, Herold J. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas* 2002; 41 Suppl 1:85-104.
92. Neifeld JP. Endocrinology of melanoma. *Semin Surg Oncol* 1996; 12:402-6.
93. Franceschi S, Baron AE, La Vecchia C. The influence of female hormones on malignant melanoma. *Tumori* 1990; 76:439-49.
94. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17:167-71.
95. Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* 2000; 57:175-9.

96. Coogan PF, Clapp RW, Newcomb PA, et al. Variation in female breast cancer risk by occupation. *Am J Ind Med* 1996; 30:430-7.
97. Dietz AT, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R. Multiple births and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1995; 62:162-4.
98. Lipworth L, Katsouyanni K, Stuver S, Samoli E, Hankinson SE, Trichopoulos D. Oral contraceptives, menopausal estrogens, and the risk of breast cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1995; 62:548-51.
99. Watson M, Lloyd S, Davidson J, et al. The impact of genetic counselling on risk perception and mental health in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79:868-74.
100. Rosenbaum PF, Vena JE, Zielezny MA, Michalek AM. Occupational exposures associated with male breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139:30-6.
101. Coogan PF, Aschengrau A. Exposure to power frequency magnetic fields and risk of breast cancer in the Upper Cape Cod Cancer Incidence Study. *Arch Environ Health* 1998; 53:359-67.
102. Petralia SA, Vena JE, Freudenheim JL, et al. Risk of premenopausal breast cancer and patterns of established breast cancer risk factors among teachers and nurses. *Am J Ind Med* 1999; 35:137-41.
103. Bulbulyan M, Zahm SH, Zaridze DG. Occupational cancer mortality among urban women in the former USSR. *Cancer Causes Control* 1992; 3:299-307.
104. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124:869-71.
105. Aitken JF, Duffy DL, Green A, Youl P, MacLennan R, Martin NG. Heterogeneity of melanoma risk in families of melanoma patients. *Am J Epidemiol* 1994; 140:961-73.
106. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996; 73:1440-6.

107. Westerdahl J, Anderson H, Olsson H, Ingvar C. Reproducibility of a self-administered questionnaire for assessment of melanoma risk. *Int J Epidemiol* 1996; 25:245-51.
108. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20:37-46.
109. Bortz. *Statistik für Sozialwissenschaftler*. 5. Auflage: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 1999:563-4.
110. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992; 135:1019-28.
111. Lund E. The validity of different control groups in a case-control study. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:987-93.
112. Cockburn M, Hamilton A, Mack T. Recall bias in self-reported melanoma risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1021-6.
113. Horn-Ross PL, John EM, Lee M, et al. Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population: the Bay Area Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:434-41.
114. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992; 135:1029-41.
115. Primic-Zakelj M, Evstifeeva T, Ravnihar B, Boyle P. Breast-cancer risk and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25 to 54. *Int J Cancer* 1995; 62:414-20.
116. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen- progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996; 67:327-32.
117. Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. An overview. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:143-50.
118. Byrne C, Rockett H, Holmes MD. Dietary Fat, Fat Subtypes, and Breast Cancer Risk: Lack of an Association among Postmenopausal Women with No History of Benign Breast Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:261-5.

119. Simonsen NR, Fernandez-Crehuet Navajas J, Martin-Moreno JM, et al. Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:134-41.
120. Thorand B, Kohlmeier L, Simonsen N, Croghan C, Thamm M. Intake of fruits, vegetables, folic acid and related nutrients and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Public Health Nutr* 1998; 1:147-56.
121. Hennekens C, Buring J. *Epidemiology in medicine*. Little, Brown, and Company, Boston 1987:138.
122. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, et al. The reliability of self-reported alcohol consumption in the remote past. *Epidemiology* 1992; 3:535-9.
123. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001; 12:74-7.
124. Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G. Cutaneous factors related to the risk of malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1983; 109:165-72.

Anhang

**Institut und Poliklinik
für Arbeits- und Umweltmedizin**
Klinikum Innenstadt
Dir. Prof. Dr. med. D. Nowak
Ziemssenstr. 1
80336 München

LMU
Ludwig —
Maximilians —
Universität —
München —

I. Universitätsfrauenklinik
Klinikum Innenstadt
Dir. Prof. Dr. med. G. Kindermann
Maistr. 11
80337 München

**Dermatologische Klinik
und Poliklinik**
Klinikum Innenstadt
Dir. Prof. Dr. med. G. Plewig
Frauenlobstr. 9-11
80337 München

**Chirurgische Klinik
und Poliklinik**
Klinikum Innenstadt
Dir. Prof. Dr. med. W. Mutschler
Nußbaumstr. 20
80336 München

Sehr geehrte Patientinnen,

im Rahmen einer klinischen Studie möchten wir Ihnen im Folgenden einige Fragen stellen.
Hierbei geht es darum, herauszufinden, ob neben bekannten Risikofaktoren für Veränderungen der Brust und der Haut zusätzliche Faktoren wie zum Beispiel Arbeitsplatzbedingungen ein Risiko darstellen.
Mit der Beantwortung der Fragen würden Sie wesentlich dazu beitragen, die Früherkennung weiterer Risikofaktoren zu fördern, um damit in Zukunft ein Erkrankungsrisiko zu vermindern.

Die Teilnahme an der Erhebung ist freiwillig.

Wenn Sie den Fragebogen nicht ausfüllen, entstehen Ihnen keine Nachteile.

Wir möchten Sie herzlich bitten, den vorliegenden Fragebogen in der Ihnen nun zur Verfügung stehenden Wartezeit vollständig auszufüllen, um ein wissenschaftlich aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Der Zeitaufwand beträgt ca. 10 Minuten.

Die ausführlichen Fragen zu verschiedenen Bereichen des Lebens sind nötig, um die Kontrolle über schon bekannte Risikofaktoren zu gewährleisten.

Die Studie wird von anerkannten Experten geleitet und von dem Sie behandelnden Arzt unterstützt, so daß die notwendige erhebliche Sorgfalt und absolute Vertraulichkeit bei der Datenerhebung und -auswertung gewährleistet ist. Die Ergebnisse der Studie werden ohne jeden Personenbezug veröffentlicht. Falls Sie Fragen zu der Studie haben, steht Ihnen gerne Frau Radon bzw Prof. Dr. med. D. Nowak im Institut und in der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin unter der Telefonnummer 089/5160-2794 bzw. -2470 zur Verfügung.

Der Datenschutz ist gewährleistet.

Bitte geben Sie den Fragebogen vollständig ausgefüllt bei dem Sie behandelnden Arzt ab.

Vielen herzlichen Dank für Ihre tatkräftige Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Nowak



Prof. Dr. med. Sommer



Prof. Dr. med. Przybilla



Priv.-Doz. Dr. med. Volkenandt



Priv.-Doz. Dr. med. Siebeck



Dipl.-Ing. Katja Radon

FRAGEBOGEN

Heutiges Datum: _____

1. Geschlecht
☐ weiblich ☐ männlich
2. Bitte geben Sie Ihr derzeitiges Alter an:
Alter: _____ Jahre
3. Bitte geben Sie Ihr derzeitiges Gewicht an:
Gewicht: _____ kg
4. Bitte geben Sie Ihre ungefähre Größe im Alter von 25 Jahren an:
ca. _____ cm
5. Schul- bzw. Hochschulabschluß:
☐ Hauptschulabschluß
☐ Realschulabschluß
☐ Abitur
☐ Hochschulabschluß
6. Familienstand:
☐ ledig
☐ verheiratet
☐ geschieden o. verwitwet
7. 7.1) Bitte geben Sie Ihren jetzigen Beruf und/oder Ihre jetzige Tätigkeit an:
7.1.1) Beruf: _____
7.1.2) Tätigkeit: _____

7.2) Falls Sie früher (in den letzten 20 Jahren) andere Berufe bzw. andere Tätigkeiten ausgeübt haben, bitte (mit Jahreszahlen) angeben:
7.2.1) Frühere Berufe:

_____	von _____ bis _____
_____	von _____ bis _____
_____	von _____ bis _____

7.2.2) Frühere Tätigkeiten:

_____	von _____ bis _____
_____	von _____ bis _____
_____	von _____ bis _____
8. Wieviele Stunden Ihrer Arbeitszeit verbringen bzw. verbrachten Sie in etwa unter freiem Himmel?
☐ 0 Stunden
☐ 1-4 Stunden
☐ 4-8 Stunden
☐ >8 Stunden

9. Haben oder hatten Sie im Rahmen Ihrer Arbeit mit radioaktiven oder toxischen Stoffen/Materialien zu tun?

☐ ja ☐ nein

9.1) Falls ja, mit welchen radioaktiven oder toxischen Stoffen?

9.2) Falls ja, wie lange haben bzw. hatten Sie mit diesen Stoffen zu tun?

seit (Jahr): _____ bzw. von (Jahr): _____ bis (Jahr): _____

10. Haben Sie schon einmal mindestens ein Jahr im Schichtdienst (mit Nachtschichten) u./o. im Bereitschaftsdienst gearbeitet?

☐ ja ☐ nein

10.1) Falls ja, im ☐ Nachtdienst
☐ Bereitschaftsdienst
☐ Nacht- u. Bereitschaftsdienst

10.2) Falls nein: Bitte weiter mit Frage 16

11. Seit wann arbeiten Sie im Schichtdienst mit Nachtschichten bzw. von wann bis wann haben Sie im Nachtschichtdienst u./o. Bereitschaftsdienst gearbeitet?

Seit (Jahr): _____ bzw. von (Jahr): _____ bis (Jahr): _____

12. Wieviele Nächte in Folge arbeiten Sie bzw. haben Sie gearbeitet (Durchschnittswert)?

☐ nur eine Nacht
☐ ca. 2-4 Nächte
☐ ca. 5-7 Nächte
☐ mehr als 7 Nächte: Wieviele? _____

13. Haben oder hatten Sie während der Nachtschicht Gelegenheit zu schlafen, z.B. im Rahmen eines Bereitschaftsdienstes?

☐ ja ☐ nein

13.1) Falls ja, wie oft müssen bzw. mußten Sie durchschnittlich aufstehen?

☐ 0 Mal
☐ 1-3 Mal
☐ 4 Mal oder öfter

13.2) Falls ja, für wie lange sind bzw. waren Sie dann durchschnittlich wach?

☐ wenige Minuten bis halbe Stunde
☐ halbe Stunde bis 1 Stunde
☐ 1 Stunde bis 2 Stunden
☐ mehr als 2 Stunden

14. Wie hell ist bzw. war Ihr Arbeitsplatz während einer Nachtschicht bzw. eines Bereitschaftsdienstes?
- ☐ taghell
 - ☐ mäßig beleuchtet
 - ☐ abgedunkelt
15. Schlafen bzw. schliefen Sie am Tag nach Ihren Nachtdiensten u./o. Bereitschaftsdiensten?
- ☐ ja
 - ☐ nein
- 15.1) Falls ja, wieviele Stunden durchschnittlich _____ Stunden
- 15.2) Falls ja, dann ist/war Ihr Schlafplatz dabei
- ☐ völlig abgedunkelt (Rolladen)
 - ☐ mäßig abgedunkelt (Jalousie oder Gardinen)
 - ☐ tageslichthell
16. Wann legten Sie sich vor der Diagnose abends durchschnittlich schlafen (wenn Sie nicht nachts gearbeitet haben)?
- ☐ immer vor 23 Uhr
 - ☐ immer nach 23 Uhr
 - ☐ völlig unterschiedlich
17. Wieviele Stunden pro Nacht schliefen Sie vor der Diagnose im Schnitt (wenn Sie nicht nachts gearbeitet haben)?
- ☐ mehr als 7 Stunden
 - ☐ ca. 5-7 Stunden
 - ☐ weniger als 5 Stunden
18. Achten Sie vor der Diagnose auf Ihre Ernährung?
- ☐ ja
 - ☐ nein
- 18.1) Falls ja, auf welche Ernährungsqualität achteten Sie?
- ☐ fettarm
 - ☐ vegetarisch
 - ☐ cholesterinarm
 - ☐ diabetisch
 - ☐ fleischarm
 - ☐ Sonstiges: _____
19. Wie häufig aßen Sie vor der Diagnose Obst und/oder Salat bzw. rohes Gemüse?
- ☐ täglich
 - ☐ alle 2-4 Tage
 - ☐ seltener
20. Haben Sie vor der Diagnose Sport getrieben?
- ☐ ja
 - ☐ nein

21. Nehmen oder nahmen Sie jemals (auch in Ihrer Jugend) hormonhaltige Medikamente ein?
(Mehrfachantworten möglich)

☐ ja ☐ nein

21.1) Falls ja, welche?

Antibabypille ☐ ja ☐ nein (Name: _____
von (Jahr) _____ bis (Jahr) _____)

Schilddrüsenhormone ☐ ja ☐ nein (Name: _____
von (Jahr) _____ bis (Jahr) _____)

Cortison, auch zum Einreiben der Haut
☐ ja ☐ nein (Name: _____
von (Jahr) _____ bis (Jahr) _____)

bzw. gelegentlich ☐ ja ☐ nein
Östrogene u./o. Gestagene ☐ ja ☐ nein (Name: _____
von (Jahr) _____ bis (Jahr) _____)

Sonstige _____
von (Jahr) _____ bis (Jahr) _____

22. Tritt Ihre Regelblutung noch auf?

☐ ja ☐ nein

22.1) Falls nein, in welchem Alter trat die Regelblutung nicht mehr auf?
mit _____ Jahren

23. Wann trat die Regelblutung das erste Mal auf?

☐ mit über 14 Jahren
☐ mit 12-13 Jahren
☐ mit unter 12 Jahren

24. Bitte geben Sie die Zahl Ihrer Schwangerschaften und Geburten an:

24.1) Anzahl der Schwangerschaften: _____

24.2) Anzahl der Lebendgeburten: _____

24.2.1) Ihr Alter bei der ersten Geburt: _____ Jahre

25. Sie hielten sich in Ihrer Freizeit vor der Diagnose

☐ sehr gerne und so oft wie möglich im Freien in der Sonne auf
☐ sehr gerne und so oft wie möglich im Freien, aber im Schatten auf
☐ gelegentlich im Freien auf
☐ eher nicht im Freien auf

26. Wieviele Sonnenbrände hatten Sie ungefähr in Ihrer Kindheit (bis zum ca. 15. Lebensjahr)?

☐ 0
☐ ca. 1-5
☐ mehr als 5
☐ weiß ich nicht mehr

27. 27.1) Setzen bzw. setzten Sie sich einer der genannten Formen der UV-Strahlung aus?
(Mehrfachnennungen möglich)
- 27.1.1) Solarien ☐ ja ☐ nein
- 27.1.2) Bräunungsgerät („Heimsonne“) ☐ ja ☐ nein
- 27.1.3) UV-Bestrahlung im Rahmen einer Hauttherapie ☐ ja ☐ nein
- 27.2) Falls ja, von (Jahr) _____ bis (Jahr) _____
- 27.3) Falls einmal oder mehrmals ja, wie oft durchschnittlich?
- ☐ im Jahr höchstens 5 mal
- ☐ im Jahr etwa 6-20 mal
- ☐ öfter als 20 mal
28. Wieviele Muttermale ("Leberflecken") befinden sich ungefähr auf Ihrer Körperoberfläche?
- ☐ ca. 0-30 Stück
- ☐ ca. 30-50 Stück
- ☐ mehr als 50 Stück
29. Haben bzw. hatten Sie Muttermale (auch entfernte Muttermale) mit einem Durchmesser von 5 mm oder mehr?
- ☐ ja ☐ nein
30. Wieviele Wochen fahren Sie durchschnittlich pro Jahr ans Meer, zum Bergwandern, zum Klettern oder zum Skifahren?
- ☐ weniger als 1 Woche
- ☐ 1-3 Wochen
- ☐ 4-6 Wochen
- ☐ mehr als 6 Wochen
31. Verwenden Sie Sonnenschutzmittel, wenn Sie sich sonnen?
- ☐ ja ☐ nein
32. Wie würden Sie Ihren Hauttyp beschreiben?
- ☐ Typ 1: keine Bräunung, schneller starker Sonnenbrand
(evt. rot-blond, grünäugig, Sommersprossen)
- ☐ Typ 2: schlechte Bräunung, schneller Sonnenbrand
(evt. blond und blauäugig)
- ☐ Typ 3: gute Bräunung, selten Sonnenbrand
(evt. dunkelblond, braunäugig)
- ☐ Typ 4: dunkler Teint
33. Haben Sie schon einmal ein Jahr lang geraucht?
- Hinweis: „Ja“ bedeutet mindestens 20 Päckchen Zigaretten im Leben oder 2 Päckchen (360 gramm) Tabak in Ihrem Leben, oder ein Jahr lang mindestens eine Zigarette pro Tag oder eine Zigarre pro Woche
- ☐ ja ☐ nein
- 33.1) Falls ja, sind Sie momentan Raucher? (bitte ausfüllen):
- ☐ ja ☐ nein

34. Wie häufig trinken Sie momentan (im vergangenen Jahr) Alkohol (bitte Menge angeben)?
- ☐ nahezu täglich ca. _____ Glas/Gläser Bier (Halblitergläser) oder/und Wein
- ☐ 2-4 mal wöchentlich ca. _____ Glas/Gläser Bier (Halblitergläser) oder/und Wein
- ☐ 1-4 mal pro Monat ca. _____ Glas/Gläser Bier (Halblitergläser) oder/und Wein
- ☐ seltener ca. _____ Glas/Gläser Bier (Halblitergläser) oder/und Wein
- ☐ nie, ich trinke überhaupt keinen Alkohol

34.1) Haben Sie früher mehr Alkohol getrunken?

- ☐ ja ☐ nein

34.1.1) Falls ja:

- ☐ nahezu täglich ca. _____ Glas/Gläser Bier (Halblitergläser) oder/und Wein
- ☐ 2-4 mal wöchentlich ca. _____ Glas/Gläser Bier (Halblitergläser) oder/und Wein
- ☐ 1-4 mal pro Monat ca. _____ Glas/Gläser Bier (Halblitergläser) oder/und Wein

35. Leiden bzw. litten Sie an einer der folgend genannten Krankheiten? (Mehrfachnennungen möglich)

- | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Asthma | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Schuppenflechte | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Nasale Allergie, z.B. Heuschnupfen | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Beugenekezem | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Akne, z.B. in der Pubertät | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Neurodermitis | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Kontaktekzem, z.B. Schmuckallergie | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Lebensmittelallergie | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |

35.1) Falls Sie an Akne leiden bzw. litten, waren Sie deswegen beim Hautarzt?

- ☐ ja ☐ nein

35.1.1) Falls ja, wie oft waren Sie ungefähr beim Hautarzt?

- ☐ 1 mal
- ☐ 2-5 mal
- ☐ mehr als 5 mal

35.1.2) Falls ja, hat Ihnen die Therapie des Hautarztes gegen Akne geholfen?

- ☐ ja ☐ nein

36. Wurde bei Ihren Eltern und/oder Geschwistern und/oder Großeltern eine bösartige Erkrankung (Krebs) diagnostiziert?

- ☐ ja ☐ nein

- 36.1) Falls ja, bei den ☐ Eltern Art der Erkrankung: _____
- ☐ Geschwistern Art der Erkrankung: _____
- ☐ Großeltern Art der Erkrankung: _____

Vielen Dank für Ihre Mühe beim Ausfüllen dieses Fragebogens. Mit Ihren Antworten auf diese Fragen hoffen wir, weitere Risikofaktoren für Veränderungen der Brust und der Haut erfassen zu können, so daß vielleicht in nicht allzu ferner Zukunft eine wirksame Vorbeugung möglich wird.

Um die Zuverlässigkeit der erhobenen Daten zu überprüfen, ist es leider unerlässlich, einige Patientinnen nochmals, allerdings telefonisch, zu befragen.

Sie würden uns sehr weiterhelfen, wenn Sie sich zu einer Zweitbefragung per Telefon bereiterklären würden. Falls dies der Fall sein sollte, bitten wir Sie im folgenden Ihren Namen und Ihre Telefonnummer anzugeben.

Ihre hier angegebenen persönlichen Daten werden getrennt von den in diesem Fragebogen erfaßten Daten solange aufbewahrt, wie dies für die Auswertung der Studie notwendig ist, und nach Abschluß der Studie ebenso wie die Fragebögen vernichtet. Die anonymen Angaben aus dem Fragebogen werden im Institut für Arbeits- und Umweltmedizin gemeinsam mit der I. Frauenklinik sowie der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München ausgewertet

Vielen Dank für Ihre Mühe!

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, daß man mich unter der aufgeführten Nummer anruft.

- ☐ ja
☐ nein

Falls ja: bitte geben Sie Ihren Namen sowie die Telefonnummer an, unter der wir Sie anrufen dürfen.

Name: _____

Telefonnummer: _____

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

BITTE NUR VOM ARZT DER I. UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK AUSZUFÜLLEN !

1. Diagnose:
☐ Mammacarcinom
☐ andere Diagnose
2. Wann wurde die Diagnose erstmals gestellt?
_____ (Monat)/ _____ (Jahr)
3. Angaben zum Tumor:
☐ Ersttumor
☐ Zweittumor: Lokalisation des Ersttumors: _____
Erstdiagnose des Ersttumors: _____
4. TNM postoperativ: pT _____
pN _____
pM _____
5. Rezeptorstatus:
Östrogen ☐ positiv
☐ negativ

Progesteron ☐ positiv
☐ negativ

**BITTE NUR VOM ARZT DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
AUSZUFÜLLEN !**

1. Diagnose:
 - ☐ Malignes Melanom
 - ☐ Multiple Melanomerkrankung
 - ☐ andere Diagnose
2. Wann wurde die Diagnose erstmals gestellt?
_____ (Monat) / _____ (Jahr)
3. Handelte es sich um einen Erst- oder Zweittumor?
 - ☐ Ersttumor
 - ☐ Zweittumor
4. Tumorstatus bei Erstdiagnose:
 - Tumordicke: _____ mm
 - Lymphknotenbefall: ☐ ja ☐ nein
 - Fernmetastasen: ☐ ja ☐ nein
5. Derzeitiger Tumorstatus:
 - Tumorprogression: ☐ ja ☐ nein
 - Falls ja:
 - Lymphknotenbefall: ☐ ja ☐ nein
 - Fernmetastasen: ☐ ja ☐ nein

**GRUND DES AUFENTHALTES IN DER CHIRURGISCHEN KLINIK UND
POLIKLINIK:**

(BITTE ANGEBEN)

Zusätzlich enthielt der Fragebogen der Kontrollgruppe folgende Fragen:

37. Wurde bei Ihnen eine bösartige Erkrankung (Krebs) diagnostiziert?

☐ ja ☐ nein

37.1 Falls ja, Art der Erkrankung: _____

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak als Leiter des Institutes für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich für die freundliche und motivierende Aufnahme in seinem Institut. Er half sehr engagiert bei der Planung und Durchführung der Arbeit und stellte alle zur Durchführung notwendigen Mittel zur Verfügung.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. biol. hum. Katja Radon, die mit herausragender und unermüdlicher Initiative diese Studienarbeit leitete, die epidemiologischen und statistischen sowie auch die literarischen Auswertungen meisterhaft anleitete und immer ein offenes Ohr für auftretende Probleme hatte. Durch sie habe ich persönlich sehr viel dazugelernt.

Die Befragung aller Probandinnen wäre nicht möglich gewesen ohne die Hilfe von Herrn Prof. Dr. med. Harald Sommer, Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Przybilla, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt und Herrn Prof. Dr. med. Matthias Siebeck. Sie halfen bei der Planung und Durchführung der Studie und informierten Ärzte und Mitarbeiter der jeweiligen Kliniken über die bevorstehenden Interviews von Patientinnen. Ihnen danke ich für den Zugang zu ihren Patienten und den großen Aufwand.

Herzlicher Dank auch an das Personal der Krebsnachsorgeambulanzen in der I. Universitätsfrauenklinik, der Dermatologischen Klinik und Poliklinik München und der Notaufnahme bzw. der Stationen 2, 3 und 4 der Chirurgischen Klinik und Poliklinik München, welches mit großem Aufwand half, geeignete Probandinnen anzusprechen, ob sie an der Studie teilnehmen möchten.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin für die herzliche Aufnahme, die aktive Beteiligung und das angenehme Arbeitsklima.

Ein letzter Dank auch an meine Eltern, ohne deren Hilfe ich diesen Weg nicht gegangen wäre. Sie unterstützten mein Studium finanziell und moralisch.

Lebenslauf

Anschrift Herbst-Str. 15, D-82194 Gröbenzell
E-Mail: sabine.aberl@stud.uni-muenchen.de
Tel. 0170/8374311

Persönliche Angaben

geboren am: 26.12.1972 in München
Konfession: römisch-katholisch
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Ausbildung

1979 – 1983 Grundschule in Gröbenzell
1983 – 1992 Gymnasium Gröbenzell
Abschluß: Abitur
1993 – 1996 Heilpraktikerausbildung an der Josef-Angerer-Schule in München
1996 – 2002 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Praktisches Jahr

Okt. 2001 – Jan. 2002 Chirurgie (Prof. Dr. Witte)
Jan. 2002 – Mai 2002 Innere Medizin (Prof. Dr. v. Scheidt)
Mai 2002 – Sept. 2002 Wahlfach Anästhesiologie (Prof. Dr. Forst)
alle 3 Tertiale im Zentralklinikum Augsburg, akademisches
Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Veröffentlichungen und Vorträge

2000 Radon K., Aberl S., Nowak D., Volkenandt M., Przybilla BJ.,
Siebeck M., Mutschler W.: Incidence of cancer among commercial
airline pilots, Occup Environ Med 2000 Dec;57(12):843
2001 Vortrag über die Ergebnisse der Dissertation auf der 41. Jahres-
tagung der deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin
e.V. (DGAUM) in Erlangen: Ernährung – ein Risikofaktor für
weibliches Mammakarzinom?
2001 Radon K., Aberl S., Nowak D., Volkenandt M., Przybilla BJ.,
Siebeck M.: Malignant Melanoma in women in southern Germany: a
case-control study on hormonal factors. International Society for
Environmental Epidemiology, Vortrag in Garmisch-Partenkirchen
2002 Aberl S., Radon K., Sommer H., Siebeck M., Nowak D.:
Ernährung – ein umweltmedizinischer Risikofaktor für das
Mammakarzinom? Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft
für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Fulda, Rindt, 2001,
S.469-472